Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA — **Roma - Martedì, 17 maggio 2011** — SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA 1027 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO
VIA PRINCIPE UMBERTO 4, 00185 ROMA

N. 124

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

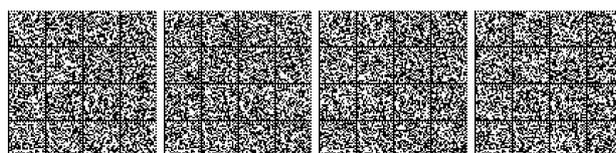
ACCORDO 16 dicembre 2010.

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica. (Rep. Atti n. 242/CSR del 16 dicembre 2010).

ACCORDO 20 aprile 2011.

Accordo, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: «Linee guida per l'accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale». (Rep. Atti n. 75/CSR del 20 aprile 2011).

INTESA 20 aprile 2011.

Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante «Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+». (Rep. Atti n. 79/CSR del 20 aprile 2011).

SOMMARIO

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

ACCORDO 16 dicembre 2010.

Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica. (Rep. Atti n. 242/CSR del 16 dicembre 2010).

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 16 dicembre 2010:

Visti gli articoli 2, comma 2, lettera *b)* e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, che affidano a questa Conferenza il compito di promuovere e sancire accordi tra Governo e Regioni, in attuazione del principio di leale collaborazione, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere attività di interesse comune;

Vista la legge 21 ottobre 2005, n. 219 («Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati») e, in particolare, l'art. 6, comma 1, lettera *a)*, il quale prevede che, con apposito accordo sancito dalla Conferenza Stato-Regioni, ai sensi dell'art. 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, viene promossa la uniforme erogazione dei livelli essenziali di assistenza in materia di attività trasfusionali, anche attraverso la qualificazione dei servizi trasfusionali, confermando la natura di struttura pubblica dei presidi e delle strutture addetti alle attività trasfusionali, l'omogeneizzazione e standardizzazione della organizzazione delle stesse nonché delle unità di raccolta, delle frigoemoteche e delle banche degli emocomponenti di gruppo raro e per le emergenze e di cellule staminali e che vengono altresì definiti, e periodicamente aggiornati, sulla base di ulteriori accordi, nel rispetto della complessiva cornice finanziaria prevista dal decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001, i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture trasfusionali per gli ambiti territoriali coincidenti almeno con le aziende unità sanitarie locali;

Visto l'art. 19, comma 1, della predetta legge n. 219 del 2005, il quale stabilisce che, con accordo sancito in sede di Conferenza Stato-Regioni, siano definiti i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle strutture trasfusionali;

Visto il decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, il quale, all'art. 7, comma 5, prevede che, con accordo sancito in sede di Conferenza Stato-Regioni, siano stabiliti i criteri relativi allo svolgimento delle ispezioni e delle misure di controllo e quelli inerenti alla formazione ed alla qualificazione del personale interessato, al fine di raggiungere livelli omogenei di competenza di rendimento;

Visto il decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261 e, in particolare l'art. 5, il quale prevede che le Regioni e le Province autonome organizzano ispezioni e adeguate misure di controllo presso i servizi trasfusionali e le unità di raccolta per verificarne la rispondenza ai requisiti previsti;

Vista la nota in data 18 novembre 2010 con la quale il Ministero della salute ha inviato lo schema di accordo indicato in oggetto concernente due documenti, Allegato *A)* e *B)*, parti integranti del presente Accordo, recanti rispettivamente:

«Requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti» (Allegato *A)*;

«Modello per le visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta» (Allegato *B)*;

Vista la lettera in data il 24 novembre 2010, con la quale lo schema di Accordo in parola è stato diramato alle Regioni e Province autonome con richiesta di assenso tecnico;

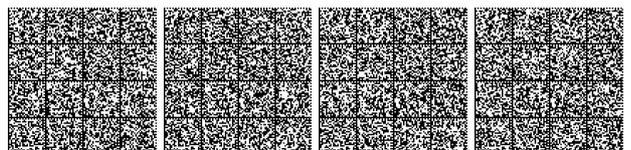
Vista la nota del 9 dicembre 2010 con la quale la Regione Veneto, Coordinatrice della Commissione salute, ha comunicato l'avviso tecnico favorevole sullo schema di accordo in oggetto;

Acquisito, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo e dei Presidenti delle Regioni e delle Province autonome

Sancisce accordo

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano nei seguenti termini:

Considerati:

il decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997 «Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle regioni e alle province autonome di Trento e Bolzano, in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed

organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private»;

il decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'art. 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419»;

il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001 recante «Definizione dei livelli essenziali di assistenza» e successive modificazioni ed integrazioni;

il decreto legislativo 9 aprile 2008, n 81, recante «Attuazione dell'art. 1 della legge 3 agosto 2007, n. 123, in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro» e successive modificazioni e integrazioni;

l'accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante «Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)», sancito il 10 luglio 2003;

l'accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante «Aggiornamento del prezzo unitario di cessione del sangue e degli emocomponenti tra servizi sanitari pubblici», sancito il 24 luglio 2003;

l' accordo tra Governo, Regioni e Province autonome, recante: «I principi generali ed i criteri per la regolamentazione dei rapporti tra le regioni e le province autonome e le Associazioni e Federazioni di donatori di sangue», sancito il 20 marzo 2008;

il decreto del Ministro della salute del 21 dicembre 2007, recante «Istituzione del Sistema informativo dei servizi trasfusionali»;

i decreti del Ministro della salute 3 marzo 2005, recanti rispettivamente «Protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti» e «Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti», entrambi predisposti anche in attuazione della direttiva di Commissione 2004/33/CE;

il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE» e successive modificazioni e integrazioni;

il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207, recante «Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi»;

il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, recante «Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali»;

il decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, recante «Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani»;

l'accordo tra Governo, Regioni e Province autonome recante: «Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici minimi per l'esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale», sancito il 29 ottobre 2009;

il decreto ministeriale 18 novembre 2009, recante «Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale»;

le seguenti raccomandazioni e documenti emanati da Organismi comunitari:

«Guida alla preparazione, uso e assicurazione di qualità degli emocomponenti», 15^ Edizione, 2009, emanata da EDQM («European directorate for the quality of medicines and healthcare») a seguito della Raccomandazione R(95)15 del Consiglio di Europa;

Revisione dell'Allegato 14 della Guida alle norme di buona fabbricazione (GMPs) recante «Fabbricazione di medicinali derivati da sangue o plasma umano», emanata dalla Commissione Europea, Direzione generale per le Imprese, Sezione Prodotti farmaceutici e cosmetici, il 31 marzo 2000, in vigore da 1° settembre 2000;

l'ulteriore revisione del succitato Allegato 14 della Guida alle norme di buona fabbricazione (GMPs), in corso di definizione da parte dei competenti Organismi comunitari, che prevede, fra l'altro, specifici requisiti concernenti il plasma umano come materia prima per la produzione di farmaci emoderivati alla luce delle direttive 2002/98/CE, 2004/33/CE, 2005/61/CE e 2005/62/CE, intervenute successivamente alla emanazione del predetto Allegato;

la esplicita non coerenza del previgente decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 1° settembre 2000,

recante «Atto di indirizzo e coordinamento in materia di requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie relative alla medicina trasfusionale» con il mutato quadro normativo successivamente intervenuto in materia;

l'urgente necessità di garantire livelli qualitativi omogenei delle attività trasfusionali su tutto il territorio nazionale, a fronte di un quadro di significativa disomogeneità fra regioni oggi esistente;

la necessità inderogabile di conformare le attività trasfusionali alle norme nazionali di recepimento delle direttive europee in materia di sangue, emocomponenti e farmaci emoderivati, che prevedono la garanzia di omogenei livelli di qualità e sicurezza dei prodotti e delle prestazioni del sistema trasfusionale su tutto il territorio dell'Unione europea, oltre a stabilire specifici requisiti, previsti dal codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, che si applicano al plasma umano prodotto dai servizi trasfusionali italiani da avviare alla lavorazione industriale per la produzione di farmaci emoderivati;

l'esigenza di definire i requisiti strutturali, tecnologici ed organizzativi minimi per l'esercizio delle attività trasfusionali presso i servizi trasfusionali e le unità di raccolta in conformità alla normativa nazionale vigente, ivi incluse, per quanto applicabili, le disposizioni normative concernenti i medicinali per uso umano;

la necessità, al fine di promuovere l'armonizzazione dei criteri di valutazione del livello di conformità delle strutture trasfusionali ai requisiti previsti dalle norme vigenti, di definire un modello per le visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti ai fini dei processi di autorizzazione e accreditamento degli stessi, ferme restando le prerogative e competenze delle regioni e province autonome in materia;

l'opportunità di definire nello stesso accordo, oltre ai requisiti minimi strutturali, tecnologici e organizzativi dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta, anche un modello per le visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, finalizzato a garantire la omogenea erogazione dei livelli essenziali di assistenza in materia di attività trasfusionali anche in conformità alle disposizioni nazionali di attuazione delle direttive europee di settore, nonché a garantire l'esercizio della responsabilità del rispetto dei requisiti previsti dal decreto legislativo 261 del 2007, da parte delle autorità individuate ai sensi dell'art. 3 del medesimo decreto, per le rispettive competenze;

la necessità che le Regioni e Province autonome recepiscano con propri provvedimenti i documenti di cui agli Allegati *A)* e *B)*, parti integranti del presente atto, entro sei mesi dalla definizione del presente Accordo, anche al fine di rispondere al dettato normativo comunitario ed evitare l'attivazione di procedimenti di infrazione da parte della Commissione Europea;

l'opportunità definire in trentasei mesi dalla effettiva disponibilità dell'elenco di valutatori di cui all'Allegato *B)*, parte integrante del presente atto, il termine massimo entro il quale le Regioni e Province autonome completeranno le visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta;

le indicazioni del gruppo di lavoro della Commissione Salute coordinato, su specifica designazione della medesima, dal Centro nazionale sangue, in merito ai requisiti minimi strutturali, tecnologici e organizzativi dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e ad un modello per le visite di verifica degli stessi quale risultato di un percorso condiviso in sede tecnica, come descritte nei documenti di cui agli Allegati *A)* e *B)*, parti integranti del presente Accordo;

il parere dell'Agenzia italiana del farmaco per le fattispecie inerenti alla normativa di matrice comunitaria concernente il plasma umano come materia prima per la produzione di farmaci emoderivati,

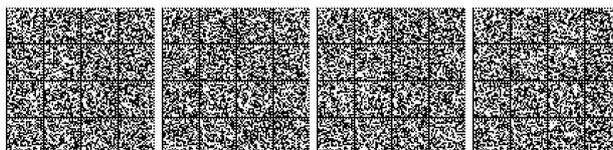
il parere della Consulta tecnica permanente per il sistema trasfusionale nelle sedute del 21 giugno 2010 e del 4 novembre 2010;

Si conviene

sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica, come da allegati *A)* e *B)*, parti integranti del presente atto.

Roma, 16 dicembre 2010

Il Presidente: Fitto

Il segretario: Siniscalchi

Allegato *A)*. Requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, lettera a) e dell'articolo 19, comma 1, della legge 21 ottobre 2005, n. 219.

SERVIZI TRASFUSIONALI

REQUISITI MINIMI STRUTTURALI TECNOLOGICI E ORGANIZZATIVI SPECIFICI

Definizioni

Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, articolo 2, comma 1, lettera e).
***Servizi Trasfusionali**: "le strutture e le relative articolazioni organizzative, comprese quelle per le attività di raccolta, previste dalla normativa vigente secondo i modelli organizzativi regionali, che sono responsabili sotto qualsiasi aspetto della raccolta e del controllo del sangue umano e dei suoi componenti, quale ne sia la destinazione, nonché della lavorazione, conservazione, distribuzione e assegnazione quando gli stessi sono destinati alla trasfusione".*

Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, articolo 2, comma 1, lettera f).
***Unità di Raccolta**: "le strutture incaricate della raccolta, previa autorizzazione delle regioni o province autonome competenti, gestite dalle Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue convenzionate e costituite ai sensi della normativa vigente; le unità di raccolta, gestite singolarmente o in forma aggregata dalle predette Associazioni/Federazioni, operano sotto la responsabilità tecnica del servizio trasfusionale di riferimento".*

Le sedi di raccolta gestite direttamente dal Servizio Trasfusionale come articolazioni ospedaliere o extra-ospedaliere all'interno del proprio contesto organizzativo (Unità Operativa, Dipartimento aziendale, Dipartimento interaziendale, etc.) - che spesso sono anch'esse denominate "unità di raccolta" - sono a tutti gli effetti parte integrante dell'organizzazione del Servizio Trasfusionale. Alle medesime si applicano gli stessi requisiti applicabili alle Unita di Raccolta a gestione associativa.

***La titolarità dell'autorizzazione all'esercizio** demarca la distinzione fra Unità di Raccolta "propriamente detta", secondo la definizione del succitato Decreto 261/2007, e le sedi di raccolta gestite direttamente dai Servizi Trasfusionali come proprie articolazioni organizzative. Ciò vale anche nei casi in cui le attività di raccolta del sangue e degli emocomponenti sono svolte in forma collaborativa fra il Servizio Trasfusionale e le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue. Pertanto, le Unità di Raccolta - e le loro eventuali articolazioni organizzative - sono quelle ove la titolarità autorizzativa è in capo ad una Associazione o Federazione di donatori di sangue.*

Legenda codifica utilizzata:
S = Requisito Strutturale Servizio Trasfusionale
T = Requisito Tecnologico Servizio Trasfusionale
O = Requisito Organizzativo Servizio Trasfusionale

1) REQUISITI STRUTTURALI

S.1 Il Servizio Trasfusionale dispone di locali atti a garantire l'idoneità all'uso previsto, con specifico riferimento alla esigenza di consentire lo svolgimento delle diverse attività in ordine logico, al fine di contenere il rischio di errori, nonché operazioni di pulizia e manutenzione atte a minimizzare il rischio di contaminazioni.

S.1.1 Deve essere garantita l'idoneità dei locali prima dell'utilizzo, ad intervalli regolari e a seguito di modifiche rilevanti.

S.2 I locali e gli spazi devono essere commisurati alle tipologie ed ai volumi delle prestazioni erogate.

S.3 Devono essere presenti almeno:

S.3.1 un'area per attesa e accettazione dei donatori di sangue e di emocomponenti;

S.3.2 un locale destinato al colloquio e alla valutazione delle condizioni generali di salute del donatore per la definizione del giudizio di idoneità alla donazione, tale da tutelare il diritto del donatore alla privacy e da garantire la confidenzialità necessaria per una corretta e completa acquisizione delle informazioni anamnestiche rilevanti ai fini della sicurezza dei prodotti del sangue;

S.3.3 un locale destinato alla raccolta di sangue ed emocomponenti, strutturato in modo tale da salvaguardare la sicurezza dei donatori e del personale e da prevenire errori nelle procedure di raccolta;

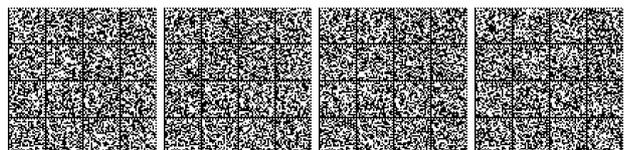
S.3.4 un'area destinata al riposo/ristoro post-donazione;

S.3.5 un'area adibita alla conservazione del sangue e degli emocomponenti che consenta lo stoccaggio differenziato e sicuro degli emocomponenti in base a tipologia e stato (Es. globuli rossi, piastrine, plasma; unità da validare, validate, in quarantena), nonché a criteri specifici di raccolta (Es. unità ad uso autologo);

S.3.6 un'area per lo stoccaggio dei materiali, dispositivi e reagenti da impiegare;

S.3.7 un'area destinata esclusivamente alla lavorazione del sangue e degli emocomponenti in circuito chiuso, accessibile solo a personale autorizzato; in tale area deve essere periodicamente monitorata la contaminazione microbica delle attrezzature, delle superfici e dell'ambiente;

S.3.8 un'area destinata esclusivamente alle attività diagnostiche di laboratorio di pertinenza, accessibile solo a personale autorizzato;

S.3.9 un'area destinata a deposito temporaneo sicuro dei residui, dei materiali e dispositivi monouso utilizzati, nonché del sangue e degli emocomponenti a qualunque titolo scartati;

S.3.10 un'area di attesa, un locale per la valutazione clinica dei pazienti e un locale per l'erogazione di trattamenti terapeutici, ove il Servizio Trasfusionale eroghi prestazioni cliniche di medicina trasfusionale;

S.3.11 servizi igienici separati per utenti e personale.

S.4 Ove il Servizio Trasfusionale svolga attività di raccolta, processazione, controllo e distribuzione di cellule staminali emopoietiche, si applicano anche le specifiche disposizioni normative vigenti in materia di tessuti e cellule umani.

2) REQUISITI TECNOLOGICI

T.1 Per la raccolta di sangue intero, emocomponenti e cellule staminali emopoietiche periferiche devono essere utilizzati dispositivi di prelievo dedicati allo specifico impiego e conformi alla normativa vigente.

T.1.1 Devono essere utilizzati esclusivamente sistemi di prelievo del sangue intero e degli emocomponenti che garantiscano la prevenzione del rischio di contaminazione microbica, quali ad esempio la deviazione del primo volume di sangue raccolto.

T.2 Per la raccolta di sangue intero, emocomponenti e cellule staminali emopoietiche periferiche devono essere utilizzati lettini o poltrone da prelievo atti a garantire le basilari manovre di primo soccorso.

T.3 Deve essere disponibile un numero di apparecchi per la determinazione della concentrazione emoglobinica pre-donazione atto a garantire il *back-up*.

T.4 Per la raccolta del sangue intero devono essere utilizzate bilance automatizzate basculanti atte a garantire la corretta miscelazione del sangue raccolto con l'anticoagulante e almeno la rilevazione del volume del sangue prelevato ed il tempo di prelievo.

T.4.1 Per ogni postazione attiva deve essere disponibile una bilancia automatizzata.

T.5 Per le attività di aferesi produttiva devono essere utilizzati separatori cellulari dotati di caratteristiche prestazionali atte a garantire il massimo grado di sicurezza per il donatore, nonché la qualità dei prodotti finali, mediante il soddisfacimento dei requisiti relativi alla raccolta degli emocomponenti da aferesi previsti dalla normativa vigente.

T.6 Deve essere garantita la dotazione per la gestione delle emergenze cliniche prevista dalla normativa vigente.

T.7 Per la saldatura dei circuiti di raccordo dei sistemi di prelievo devono essere disponibili sistemi di saldatura idonei a prevenire il rischio di contaminazione microbica in fase di raccolta e in fase di produzione degli emocomponenti.

T.8 Per le attività di frazionamento del sangue intero in circuito chiuso con mezzi fisici semplici devono essere disponibili:

- almeno una centrifuga refrigerata per sacche con funzionalità di gestione e controllo della accelerazione e della velocità di centrifugazione;
- sistemi automatizzati per la scomposizione del sangue intero, atti a garantire almeno la rilevazione dei volumi dei singoli emocomponenti prodotti.

T.9 Le apparecchiature destinate alla conservazione del sangue e degli emocomponenti devono essere dotate:

- di un sistema di controllo e di registrazione della temperatura, nonché di allarme acustico e visivo in caso di escursioni anomale rispetto alle temperature di esercizio definite;
- di dispositivi di allarme remotizzato sia acustici che visivi o di equivalenti strumenti di allerta qualora esse siano ubicate in locali o zone non costantemente presidiate da personale del Servizio o da altro personale a ciò deputato.

T.10 Per il trasporto del sangue e degli emocomponenti devono essere disponibili dispositivi atti a garantire l'integrità e la preservazione delle proprietà biologiche dei prodotti, preventivamente convalidati e periodicamente riconvalidati per la capacità di garantire le temperature di esercizio definite.

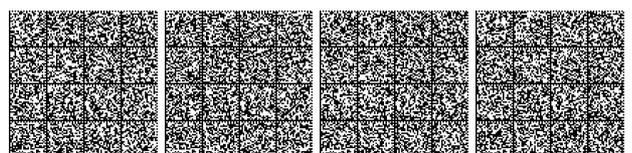
T.11 Deve essere disponibile almeno un apparecchio per il congelamento del plasma prodotto atto a garantire la conformità alle specifiche definite dalle normative vigenti.

T.12 Devono essere disponibili almeno due congelatori per la conservazione del plasma alla temperatura di -25° C o inferiore.

T.13 Deve essere disponibile almeno un apparecchio per lo scongelamento del plasma, atto a garantire lo scongelamento a temperatura controllata.

T.14 Per l'assemblaggio di emocomponenti con interruzione del circuito chiuso deve essere disponibile almeno un sistema di connessione sterile. Le procedure di connessione sterile devono essere convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, in relazione alla capacità del sistema di garantire il corretto allineamento dei segmenti saldati, la tenuta delle saldature ed il mantenimento della sterilità degli emocomponenti assemblati.

T.15 Per le attività di aferesi terapeutica e per la raccolta di cellule staminali emopoietiche periferiche da donatori allogenici e da pazienti candidati al trapianto autologo devono essere utilizzate apparecchiature dotate di caratteristiche prestazionali atte a garantire un elevato grado di sicurezza per i donatori e per i pazienti, nonché, nel caso della raccolta di cellule staminali emopoietiche periferiche, il soddisfacimento di standard trapiantologici definiti di concerto con le Unità di trapianto emopoietico interessate.

T.16 Nel caso in cui il Servizio Trasfusionale svolga attività di processazione, controllo e distribuzione di cellule staminali emopoietiche, si applicano le specifiche disposizioni normative vigenti in materia di tessuti e cellule umani.

3) REQUISITI ORGANIZZATIVI

SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ *(Funzione di Garanzia della qualità, gestione documenti e registrazioni)*

O.1 Il Servizio Trasfusionale deve istituire e mantenere un Sistema di gestione per la qualità.

O.2 Deve esistere una funzione di Garanzia della qualità alla quale, indipendentemente da altre responsabilità, venga demandata la responsabilità della supervisione di tutti i processi che hanno influenza sulla qualità.

O.3 Le procedure che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue, degli emocomponenti e, ove applicabile, delle cellule staminali emopoietiche (lavorazione, conservazione, assegnazione, distribuzione e trasporto del sangue intero e degli emocomponenti; procedure analitiche di laboratorio) devono essere convalidate prima di essere introdotte e riconvalidate ad intervalli regolari e a seguito di modifiche rilevanti.

> ***O.3.1*** Deve essere documentato un sistema per tenere sotto controllo i cambiamenti eventualmente introdotti nei processi di raccolta, preparazione, conservazione, distribuzione e controllo del sangue, degli emocomponenti e, ove applicabile, delle cellule staminali emopoietiche, che possono significativamente influenzare il livello di qualità e sicurezza degli stessi. L'impatto dei suddetti cambiamenti deve essere preliminarmente valutato e sulla base di appropriate analisi tecnico-scientifiche devono essere definiti i test e/o gli studi di validazione da effettuare a sostegno dei cambiamenti da introdurre.

O.4 Deve esistere un sistema di gestione e controllo della documentazione finalizzato a garantire la disponibilità di procedure e specifiche aggiornate. Eventuali modifiche della documentazione devono essere datate e firmate da persona autorizzata.

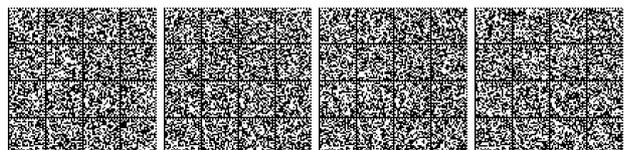
O.5 Deve esistere un sistema di gestione delle registrazioni e dei dati previsti dalle normative vigenti, che ne garantisca la produzione, l'aggiornamento, la protezione e la conservazione secondo i criteri da esse definiti.

> ***O.5.1*** Per ogni donatore di sangue, emocomponenti e cellule staminali emopoietiche deve essere predisposta una cartella del donatore, compilata, conservata ed archiviata secondo i criteri definiti dalla normativa vigente.

PERSONALE E ORGANIZZAZIONE

O.6 L'Ente cui afferisce il Servizio Trasfusionale ne designa la persona responsabile, conformemente alla normativa vigente.

O.7 La dotazione di personale deve essere commisurata alle tipologie e ai volumi delle prestazioni erogate.

O.8 Devono essere descritte le competenze necessarie del personale che interviene nelle attività di raccolta, controllo, lavorazione, conservazione, distribuzione ed assegnazione di sangue e di emocomponenti e, ove applicabile, delle cellule staminali emopoietiche.

> ***O.8.1*** Il personale deve possedere specifiche competenze in medicina trasfusionale, microbiologia, buone norme di fabbricazione, gestione per qualità, in relazione al ruolo ed alle responsabilità assegnate.
>
> ***O.8.2*** Devono esistere procedure per la valutazione periodica della persistenza di tali competenze.

O.9 Devono essere disponibili istruzioni scritte che prevedano le norme igieniche da adottare per lo svolgimento delle specifiche attività.

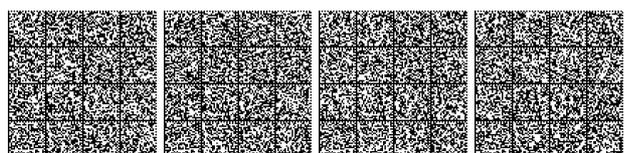
GESTIONE DELLE TECNOLOGIE *(Attrezzature e Sistemi Gestionali Informatici)*

O.10 Le apparecchiature che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue, degli emocomponenti e, ove applicabile, delle cellule staminali emopoietiche, devono essere qualificate, nell'ambito di procedure convalidate, prima della loro introduzione, ad intervalli prestabiliti e a fronte di modifiche rilevanti.

O.11 Sono definite e attivate appropriate procedure per:

- lo svolgimento delle attività di manutenzione, pulizia e sanificazione delle apparecchiature che influiscono sulla qualità e sicurezza del sangue, degli emocomponenti e, ove applicabile, delle cellule staminali emopoietiche;
- la gestione controllata delle apparecchiature impiegate per la conservazione del sangue, degli emocomponenti e delle cellule staminali emopoietiche nel Servizio Trasfusionale e presso le Strutture esterne ad esso afferenti;
- la gestione degli allarmi relativi alle apparecchiature destinate alla conservazione di sangue intero, emocomponenti e cellule staminali emopoietiche, nonché piani per l'evacuazione delle unità contenute in apparecchiature guaste o malfunzionanti;
- l'attivazione di piani di sorveglianza della funzionalità dei sistemi di controllo e di registrazione della temperatura (o livello di azoto per i criopreservatori di cellule staminali emopoietiche) e degli allarmi visivi e acustici delle suddette apparecchiature, nonché la sistematica verifica dello stato di taratura dei dispositivi impiegati per la misurazione della temperatura/livello di azoto;
- la gestione controllata delle apparecchiature impiegate per la conservazione e il trasporto di farmaci, reagenti e materiali impiegati per l'erogazione del servizio.

O.12 I sistemi gestionali informatici (*hardware*, *software*, procedure di *back-up*) impiegati per l'erogazione del servizio devono essere convalidati prima dell'uso, sottoposti a controlli regolari di affidabilità ed essere periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti.

> ***O.12.1*** Al fine di garantire la univoca tracciabilità e identificazione di ogni singolo emocomponente nonché l'abbinamento univoco del ricevente con le unità allo stesso assegnate, i sistemi gestionali informatici devono prevedere:
>
> - l'esclusivo utilizzo delle codifiche secondo la norma UNI 10529 e sue successive modifiche ed integrazioni;
> - una specifica gerarchia di accesso alle funzioni in relazione ai ruoli ed alle responsabilità assegnate al personale che opera sui sistemi;

- il blocco della utilizzabilità di emocomponenti che non rispondono alle specifiche di validazione previste;
- strumenti atti a supportare efficacemente il sicuro riconoscimento del ricevente e l'abbinamento univoco dello stesso con le unità di emocomponenti assegnate, con particolare riferimento alla fasi di assegnazione e consegna delle unità.

O.13 Sono disponibili manuali o istruzioni scritte per l'uso dei sistemi gestionali informatici impiegati per l'erogazione del servizio.

O.14 Sono adottati meccanismi atti a prevenire usi non autorizzati o modifiche non ammesse dei sistemi gestionali informatici impiegati nell'ambito dell'erogazione del servizio, conformemente a quanto previsto dalla normativa vigente.

O.15 Sono effettuati *back-up* delle informazioni e dei dati a intervalli prestabiliti al fine di prevenire perdite o alterazioni degli stessi in caso di tempi inattivi, previsti o imprevisti, o di difetti di funzionamento dei sistemi gestionali informatici impiegati per l'erogazione del servizio.

O.16 Sono disponibili procedure scritte da applicare per garantire le attività qualora i sistemi gestionali informatici non siano utilizzabili.

GESTIONE DEI MATERIALI

O.17 I materiali ed i reagenti che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue, degli emocomponenti e delle cellule staminali emopoietiche, compresi quelli impiegati per il loro confezionamento e trasporto, devono provenire da fornitori qualificati e, ove applicabile, devono rispondere alla normativa vigente. Essi devono essere qualificati prima del loro impiego, al fine di accertarne la idoneità rispetto all'uso previsto.

O.18 Sono disponibili procedure scritte per le attività di:
- verifica di conformità dei materiali e reagenti che influiscono sulla qualità e la sicurezza dei prodotti e delle prestazioni erogate;
- segregazione in aree dedicate dei materiali/reagenti difettosi, obsoleti o comunque non utilizzabili;
- registrazione dei lotti e delle scadenze dei materiali e reagenti critici.

O.19 I materiali ed i reagenti impiegati devono essere conservati in condizioni controllate e idonee a prevenire l'alterazione delle loro caratteristiche qualitative.

ACCORDI E RELAZIONI CON TERZI

O.20 Presso il Servizio Trasfusionale esiste l'evidenza documentale di accordi o convenzioni stipulati con terzi ai sensi di specifiche disposizioni normative o in relazione ad atti di programmazione regionale o nazionale (ad esempio: convenzioni con le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue, accordi con altre strutture trasfusionali per l'approvvigionamento e/o la cessione di sangue o emocomponenti, contratti con l'industria convenzionata per il frazionamento del plasma ed il ritorno corrispettivo di farmaci plasmaderivati).

O.21 Sono formalizzati specifici accordi che regolamentano le seguenti attività esternalizzate, o comunque non direttamente gestite dal Servizio Trasfusionale:
- raccolta e confezionamento di sangue intero, emocomponenti e cellule staminali emopoietiche;
- trasporto di sangue intero, emocomponenti o cellule staminali emopoietiche;
- test di laboratorio finalizzati alla tutela della salute del donatore da effettuare in occasione delle donazioni e dei controlli periodici od occasionali dei donatori;
- test di validazione biologica del sangue e degli emocomponenti obbligatori per legge effettuati presso altro Servizio Trasfusionale, nel rispetto della normativa vigente in materia di titolarità della esecuzione di tali test;
- attività inerenti alle cellule staminali emopoietiche che incidono sul livello di qualità delle stesse.

O.22 Il Servizio Trasfusionale risponde alle indicazioni di programmazione e tecniche fornite dalle autorità competenti.

VALUTAZIONE E MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ

O.23 Sono disponibili procedure scritte per la gestione di:
- deviazioni di processo e non conformità di prodotto;
- deroghe rispetto ai criteri definiti per la valutazione di idoneità dei donatori di cellule staminali emopoietiche periferiche e criteri di gestione del prodotto non conforme;
- incidenti connessi alla raccolta, al controllo, alla lavorazione, alla conservazione, alla distribuzione e alla trasfusione/infusione di emocomponenti e cellule staminali emopoietiche;
- reazioni indesiderate associate alla raccolta e alla trasfusione/infusione di emocomponenti e cellule staminali emopoietiche;
- eventi indesiderati evitati (*near miss*).

O.24 Tutte le rilevazioni e le segnalazioni, con particolare riferimento a quelle relative a reazioni indesiderate gravi o ad incidenti gravi, attribuibili alla qualità e alla sicurezza del sangue, degli emocomponenti e delle cellule staminali emopoietiche, devono essere documentate.

O.25 Sono disponibili procedure scritte per l'eventuale ritiro di sangue, emocomponenti e cellule staminali emopoietiche, che definiscono le relative responsabilità e le misure da adottare allo scopo di:
- identificare il donatore coinvolto;
- rintracciare e recuperare le unità, eventualmente ancora presenti, prelevate allo stesso donatore;
- informare destinatari e riceventi dei componenti prelevati dallo stesso donatore nel caso di una esposizione ad un rischio.

O.26 Sono disponibili procedure per la notifica alle autorità competenti di tutti gli incidenti e reazioni indesiderate gravi correlati alla raccolta, all'esecuzione di test, alla lavorazione, allo stoccaggio, alla distribuzione o alla trasfusione di emocomponenti.

O.27 Annualmente viene predisposto e trasmesso alle autorità competenti, conformemente alla normativa vigente, un rapporto completo delle reazioni indesiderate gravi e degli incidenti gravi rilevati.

O.28 La persona responsabile del Servizio Trasfusionale individua un referente per l'Emovigilanza fra i dirigenti medici operanti all'interno del Servizio Trasfusionale.

O.29 E' predisposto un sistema finalizzato a garantire l'avvio di azioni correttive e preventive in caso di deviazioni di processo, non conformità dei prodotti, incidenti e reazioni indesiderate, eventi indesiderati evitati (*near miss*), situazioni di non conformità emerse a seguito delle attività di auditing interno, atte a prevenire il loro ripetersi.

O.30 Vengono effettuati periodicamente audit interni della qualità, allo scopo di verificare la rispondenza alle disposizioni normative vigenti, agli standard e alle procedure definite, influenti sulla qualità e sicurezza dei prodotti e servizi erogati.

O.31 La direzione del Servizio Trasfusionale effettua periodiche revisioni dei risultati relativi ai prodotti e alle attività svolte, con lo scopo di individuare eventuali problemi di qualità che richiedono l'avvio di azioni correttive o di evidenziare tendenze sfavorevoli che richiedono azioni preventive.

SISTEMA INFORMATIVO

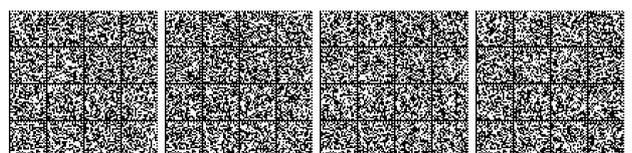
O.32 Il Servizio Trasfusionale deve garantire la raccolta completa dei dati e delle informazioni previsti dal debito nei confronti delle strutture sovraordinate, conformemente alla normativa vigente ed alle indicazioni delle autorità competenti a livello regionale e nazionale.

O.33 Esistono documenti che specificano la responsabilità nella rilevazione dei dati, le modalità di verifica della loro qualità e completezza e le modalità di diffusione.

PROGRAMMAZIONE DELLA RACCOLTA DEL SANGUE E DEGLI EMOCOMPONENTI

O.34 Sono disponibili documenti che descrivono criteri e modalità per la programmazione della raccolta di sangue intero ed emocomponenti definiti in collaborazione con le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue in relazione alla programmazione regionale.

SENSIBILIZZAZIONE, INFORMAZIONE ED EDUCAZIONE DEL DONATORE DI SANGUE ED EMOCOMPONENTI

O.35 Viene garantito ai donatori, in collaborazione con le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue, adeguato materiale informativo in merito alle caratteristiche essenziali del sangue, degli emocomponenti e dei prodotti emoderivati, ai benefici che i pazienti possono ricavare dalla donazione, nonché alle malattie infettive trasmissibili ed ai comportamenti e stili di vita che possono pregiudicare la sicurezza del ricevente e del donatore.

SELEZIONE DEL DONATORE DI SANGUE ED EMOCOMPONENTI

O.36 Sono disponibili linee guida/protocolli scritti che definiscono criteri e modalità per l'accertamento dell'idoneità del donatore alla donazione di sangue ed emocomponenti e le modalità di svolgimento delle procedure di selezione, in conformità alla normativa vigente.

O.37 Sono disponibili linee guida/protocolli scritti per gli accertamenti diagnostici da effettuare in occasione di ogni donazione di sangue ed emocomponenti e per i controlli periodici a tutela della salute del donatore, definiti in conformità alla normativa vigente.

O.38 Gli accertamenti diagnostici pre-donazione, il giudizio finale di idoneità alla donazione ed i controlli periodici dei donatori di sangue ed emocomponenti sono sistematicamente documentati.

O.39 E' identificabile il medico responsabile della selezione che ha effettuato la valutazione finale di idoneità del donatore alla donazione di sangue ed emocomponenti.

O.40 Prima della donazione, viene acquisito il consenso informato del donatore in conformità alla normativa vigente.

O.41 Sono disponibili procedure scritte per la comunicazione al donatore degli esiti degli accertamenti effettuati in occasione della donazione, con particolare riferimento a qualsiasi risultato anomalo emerso dalle indagini diagnostiche effettuate, dell'esclusione temporanea, del richiamo, della riammissione e dell'esclusione definitiva.

O.42 Sono disponibili procedure scritte per la gestione del donatore non idoneo e per l'effettuazione di indagini retrospettive su donatori risultati positivi alla ricerca dei marcatori di malattie trasmissibili con la trasfusione o coinvolti in casi di presunta trasmissione di infezione con la trasfusione o in altre reazioni trasfusionali indesiderate gravi.

SELEZIONE DEL DONATORE DI CELLULE STAMINALI EMOPOIETICHE (CSE)

O.43 Sono disponibili linee guida/protocolli scritti che definiscono criteri e modalità per l'accertamento dell'idoneità del donatore alla donazione di CSE, conformemente alla normativa vigente ed agli specifici standard trapiantologici definiti di concerto con le Unità di trapianto emopoietico interessate.

O.44 Gli accertamenti diagnostici pre-donazione ed il giudizio finale di idoneità alla donazione sono sistematicamente documentati.

O.45 La valutazione finale di idoneità del donatore alla donazione di CSE è firmata dal medico del Servizio Trasfusionale responsabile della selezione, in relazione a specifici protocolli/linee guida condivisi con le Unità di trapianto emopoietico interessate.

O.46 Prima della donazione, viene acquisito il consenso informato del donatore alla donazione di CSE, in conformità alla normativa vigente. In particolare, viene acquisito il consenso informato:
- in relazione alla destinazione delle CSE (uso terapeutico, uso per sperimentazione clinica, eliminazione in caso di non utilizzo per lo scopo a cui erano destinate);
- in relazione alla comunicazione al ricevente di eventuali esiti anomali degli accertamenti previsti, nel caso in cui l'identità del donatore sia nota al ricevente (Es. donatore familiare);

- in relazione alla somministrazione di fattori di crescita stimolanti la proliferazione e mobilizzazione di CSE.

O.47 Sono disponibili procedure scritte per la comunicazione al donatore degli esiti degli accertamenti effettuati in occasione della donazione di CSE, con particolare riferimento a qualsiasi risultato anomalo emerso dalle indagini diagnostiche effettuate.

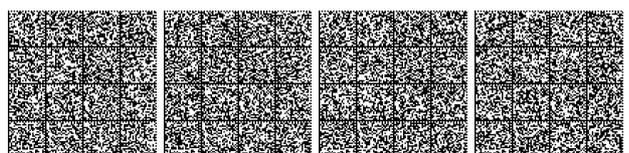
O.48 Per la donazione di CSE, si fa anche riferimento alle disposizioni normative in materia di tessuti e cellule umani.

RACCOLTA DI SANGUE INTERO, EMOCOMPONENTI E CSE PERIFERICHE

O.49 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente, per lo svolgimento delle attività di raccolta di sangue, emocomponenti e, ove applicabile, di CSE periferiche, atte a garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti, nonché la sicurezza dei donatori e degli operatori.

O.49.1 In particolare, tali procedure definiscono le modalità per:

- la verifica sicura dell'identità del donatore e la sua corretta registrazione;
- l'ispezione dei dispositivi impiegati per la raccolta di sangue intero, emocomponenti e CSE periferiche, al fine di accertare l'assenza di difetti e/o alterazioni, preliminarmente e successivamente al prelievo;
- la detersione e disinfezione della cute precedenti la venipuntura finalizzata alla donazione del sangue intero, degli emocomponenti e delle CSE periferiche;
- la reidentificazione positiva del donatore immediatamente prima della venipuntura;
- l'esecuzione di una seconda venipuntura, se necessaria;
- l'effettuazione della raccolta allogenica o autologa delle unità di sangue intero, di emocomponenti e di CSE periferiche;
- il controllo delle unità a fine procedura ed i criteri di valutazione della loro utilizzabilità in caso di interruzioni occorse durante le procedure di raccolta, o nel caso in cui siano stati superati i tempi massimi di prelievo previsti dalla normativa vigente;
- il trattamento, la conservazione ed il trasporto delle unità di sangue, emocomponenti e CSE periferiche raccolte, tali da preservare le caratteristiche del prodotto in modo adeguato alle esigenze delle successive lavorazioni;
- la conservazione ed invio dei campioni per le indagini di laboratorio prelevati al momento della raccolta;
- l'invio al laboratorio di processazione, da parte del personale che ha effettuato la raccolta di CSE periferiche, di una relazione contenente le informazioni relative al prelievo definite dalla normativa vigente;
- l'identificazione documentata e rintracciabile del personale che ha effettuato le operazioni di raccolta;
- la registrazione dei dati relativi a tutte le procedure di prelievo, comprese quelle non completate.

O.50 Il Servizio Trasfusionale deve essere identificato con un codice univoco che possa essere correlato ad ogni unità di sangue, emocomponenti o CSE raccolta e ad ogni unità lavorata, conformemente alla normativa vigente.

O.50.1 Le eventuali articolazioni organizzative del Servizio Trasfusionale presso le quali viene effettuata la raccolta di sangue e di emocomponenti devono essere identificate con un codice univoco.

O.51 Viene garantito l'utilizzo di un sistema di identificazione ed etichettatura atto ad assicurare:
- l'univoca identificazione di ogni donatore, unità di sangue, emocomponente, sacca satellite dei sistemi di prelievo (prima della raccolta), frazione di emocomponente, emocomponente assemblato, unità di CSE e campione biologico associato alla donazione;
- il loro collegamento univoco alle registrazioni relative al donatore.

O.52 Durante la procedura di donazione viene assicurata al donatore la presenza di almeno un infermiere e la disponibilità di un medico del Servizio Trasfusionale, al fine di garantire assistenza adeguata anche in caso di complicazioni o di reazioni indesiderate.

REGOLAMENTAZIONE DEI RAPPORTI CON LE UNITÀ DI RACCOLTA GESTITE DA ASSOCIAZIONI E FEDERAZIONI DONATORI SANGUE [1]

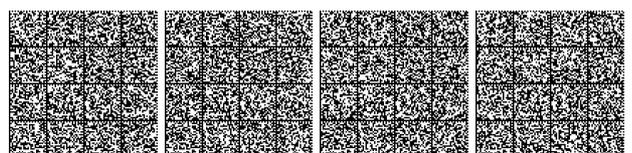
O.53 Le convenzioni/atti contrattuali che regolamentano i rapporti fra il Servizio Trasfusionale e le Unità di Raccolta ad esso collegate devono specificamente prevedere l'affidamento al Servizio Trasfusionale della responsabilità tecnica delle Unità di Raccolta stesse.

O.54 Sono disponibili protocolli/accordi scritti che regolamentano i rapporti fra il Servizio Trasfusionale e le Unità di Raccolta ad esso collegate, che definiscono:
- qualifiche e competenze professionali necessarie per le attività di raccolta del sangue intero e degli emocomponenti presso le Unità di Raccolta;
- livello di informazione ed educazione da fornire ai donatori;
- modalità operative per la gestione e selezione dei donatori e per la raccolta di sangue intero ed emocomponenti;
- modalità operative per la conservazione, il confezionamento e il trasporto al Servizio Trasfusionale delle unità raccolte;
- attività di controllo/monitoraggio della qualità dei prodotti e delle attività da garantire;
- modalità operative per la gestione delle apparecchiature e dei materiali da impiegare per la raccolta e la conservazione temporanea del sangue e degli emocomponenti;
- flussi informativi previsti.

O.55 Sono disponibili procedure scritte per il controllo ed il monitoraggio, da parte del Servizio Trasfusionale, delle attività svolte dalle Unità di Raccolta ad esso collegate e del sangue intero e degli emocomponenti raccolti dalle stesse, nonché per l'avvio di eventuali azioni correttive e preventive.

LAVORAZIONE, QUALIFICAZIONE BIOLOGICA E VALIDAZIONE SANGUE ED EMOCOMPONENTI

O.56 Tutto il sangue intero allogenico raccolto viene sottoposto a separazione in emocomponenti. Eventuali deviazioni sono documentate e motivate.

[1] V. definizione di Unità Raccolta.

O.57 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti introdotte nel processo, per lo svolgimento delle attività di lavorazione del sangue e degli emocomponenti destinati ad uso trasfusionale.

O.57.1 In caso di preparazione di emocomponenti in sistema aperto devono essere applicate modalità operative atte a prevenire il rischio di contaminazione microbica.

O.57.2 La produzione di plasma da inviare alla lavorazione farmaceutica viene effettuata in conformità alla normativa nazionale vigente, nonché ai requisiti stabiliti dalle norme comunitarie inerenti al plasma come materia prima per la produzione di farmaci plasmaderivati.

O.58 Sono disponibili procedure scritte per lo svolgimento delle attività di produzione di emocomponenti per uso non trasfusionale (Es. gel piastrinico, colla di fibrina).

O.59 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per il congelamento del plasma prodotto e per la sua conservazione successiva al congelamento.

O.60 Sono disponibili, ove applicabile, procedure scritte per le attività di congelamento e scongelamento dei globuli rossi e delle piastrine per uso trasfusionale, conformi alla normativa vigente, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti.

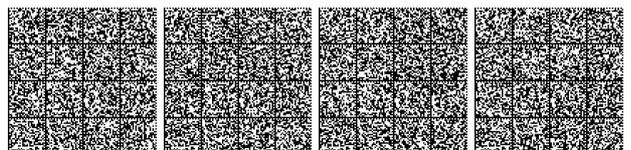
O.61 Sono disponibili procedure scritte per la pianificazione ed esecuzione dei controlli di qualità degli emocomponenti prodotti, in riferimento a quanto previsto dalla normativa vigente. Il campionamento per i controlli di qualità degli emocomponenti deve essere statisticamente rappresentativo dei volumi di emocomponenti prodotti.

O.61.1 Il controllo di qualità degli emocomponenti deve comprendere il periodico monitoraggio della contaminazione microbica.

O.62 Sono disponibili procedure scritte che regolamentano le attività di qualificazione biologica degli emocomponenti allogenici, in applicazione di quanto definito dalla normativa vigente.

O.63 Le procedure relative ai test previsti dalla normativa vigente per la qualificazione biologica del sangue e degli emocomponenti sono formalizzate e convalidate prima della loro introduzione e riconvalidate a intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti.

O.63.1 Dette procedure definiscono:

- la gestione di anomalie e discrepanze dei risultati analitici rispetto ai valori di riferimento;
- la ripetizione delle indagini a fronte di test inizialmente reattivi e l'esecuzione di appropriati test di conferma a fronte di test ripetutamente reattivi;
- la gestione del donatore con risultati positivi, compresa la comunicazione delle relative informazioni ed il suo inserimento nel *follow up* clinico;

- misure atte a garantire che il sangue e gli emocomponenti i cui test di screening siano ripetutamente reattivi vengano esclusi dall'uso terapeutico e dalla consegna all'industria. Tali prodotti devono essere immediatamente segregati in uno spazio dedicato, fino allo smaltimento.

O.63.2 La trasmissione dei dati analitici relativi ai suddetti test dai sistemi diagnostici ai sistemi gestionali informatici deve essere effettuata con procedure che escludono passaggi di trascrizione manuale.

O.64 Sono disponibili procedure scritte per i test di immunoematologia eritrocitaria che prevedano specifiche modalità operative, controlli ed algoritmi decisionali per le indagini immunoematologiche in caso di prima donazione e di esposizione potenzialmente immunizzante.

O.65 Sono disponibili procedure scritte che regolamentano le attività di validazione degli emocomponenti allogenici, in applicazione di quanto definito dalla normativa vigente.

O.65.1 Prima della loro validazione, le unità di sangue e di emocomponenti devono essere bloccate operativamente ed essere conservate in spazi separati rispetto alle unità già validate.

O.65.2 Le registrazioni forniscono l'evidenza che, preliminarmente alla validazione delle unità di sangue e di emocomponenti, tutti gli elementi di registrazione documentale, di ammissibilità anamnestica e medica e di indagine diagnostica, soddisfano l'insieme dei criteri di autorizzazione al loro impiego clinico o industriale previsti dalla normativa vigente.

O.65.3 Tutte le unità di sangue e di emocomponenti devono essere validate da dirigenti all'uopo specificamente autorizzati da parte del responsabile del Servizio Trasfusionale.

O.65.4 Non possono essere assegnate, consegnate o distribuite unità di emocomponenti che non abbiano superato tale controllo.

O.66 Per la processazione, il controllo ed il rilascio di CSE, si fa riferimento alle specifiche normative vigenti in materia di cellule e tessuti umani.

ETICHETTATURA

O.67 Il sistema di etichettatura delle unità di sangue, di emocomponenti e di CSE periferiche raccolte, degli emocomponenti intermedi e di quelli finali deve identificare, senza possibilità di errore, il tipo di contenuto e riportare tutte le informazioni prescritte dalla normativa vigente.

O.68 Le etichette devono essere generate dai sistemi gestionali informatici con garanzia di associazione univoca tra donatore, unità e risultati analitici e, in fase di assegnazione e consegna, tra donatore e ricevente.

O.69 Al fine di garantire un elevato livello di sicurezza trasfusionale per quanto concerne la univoca tracciabilità e identificazione di ogni singolo emocomponente, devono essere predisposte ed applicate specifiche procedure che prevedano:

- l'obbligo di verifica informatizzata della corrispondenza fra etichetta di prelievo ed etichetta di validazione quale pre-requisito per qualsivoglia utilizzo delle unità ed il blocco delle unità che non superano tale controllo;
- l'assegnazione della funzione di duplicazione delle etichette di validazione a personale all'uopo specificamente autorizzato, la documentazione del motivo per cui si effettua la duplicazione, nonché l'obbligo di ripetere la verifica informatizzata della corrispondenza fra etichetta di prelievo ed etichetta di validazione ed il blocco delle unità che non superano tale controllo;
- la gestione delle unità provenienti da altra struttura mediante l'esclusivo utilizzo del codice identificativo originario, al fine di evitare la rietichettatura delle unità.

O.70 L'etichettatura delle unità autologhe di sangue, emocomponenti e CSE deve essere conforme alle prescrizioni della normativa vigente.

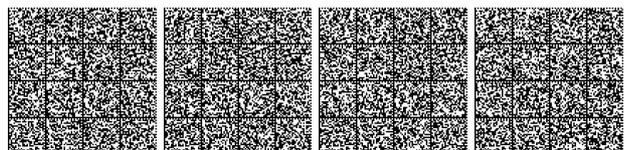
O.71 L'etichettatura dei campioni biologici per i test analitici sui donatori deve essere effettuata in modo da garantire l'univoca associazione con i donatori e le donazioni cui i campioni stessi sono associati.

O.72 Le etichette utilizzate devono essere idonee allo specifico impiego secondo la normativa vigente.

O.73 L'etichettatura deve essere effettuata con modalità ed in ambienti atti a minimizzare il rischio di scambi ed errori.

ASSEGNAZIONE, CONSEGNA E DISTRIBUZIONE SANGUE ED EMOCOMPONENTI

O.74 Sono disponibili documenti, destinati alle strutture di diagnosi e cura che fanno riferimento al Servizio Trasfusionale, approvati dal Comitato per il buon uso del sangue e delle cellule staminali da sangue cordonale, nonché approvati e diffusi alle suddette strutture dalla direzione sanitaria, che, secondo quanto definito dalla normativa vigente, definiscono le modalità e/o i criteri:

- con cui il Servizio Trasfusionale assicura la consulenza trasfusionale;
- per l'assegnazione degli emocomponenti in routine e in urgenza-emergenza;
- per l'identificazione univoca del paziente e dei campioni biologici destinati ai test di compatibilità pre-trasfusionale ai fini dell'abbinamento univoco fra richiesta trasfusionale, paziente e campioni;
- per l'invio delle richieste trasfusionali e dei relativi campioni biologici per i test di compatibilità pre-trasfusionale;
- per il ritiro e trasporto delle unità di emocomponenti;
- per la gestione degli emocomponenti all'interno delle strutture;
- per la effettuazione delle trasfusioni di emocomponenti, con particolare riferimento alla identificazione univoca del paziente, all'abbinamento certo dello stesso con le unità di emocomponenti da trasfondere, nonché alla definizione delle specifiche responsabilità;
- per la restituzione al Servizio Trasfusionale delle unità di emocomponenti non trasfuse;
- per la gestione delle attestazioni comprovanti gli esiti della trasfusione, compresa la segnalazione di incidenti, reazioni indesiderate ed eventi avversi evitati (*near miss*), correlati al percorso trasfusionale;
- per l'accesso ai servizi di emoteca collegati, ove esistenti.

O.75 Sono disponibili raccomandazioni/linee guida per l'utilizzo appropriato degli emocomponenti e dei farmaci plasmaderivati, destinate alle strutture di diagnosi e cura che fanno riferimento al Servizio Trasfusionale, approvate dal Comitato per il buon uso del sangue e delle cellule staminali da sangue cordonale e formalmente diffuse alle suddette strutture a cura della direzione sanitaria.

O.76 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente e preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per le attività di assegnazione e consegna delle unità di sangue e di emocomponenti e per il loro eventuale rientro.

O.76.1 Tali procedure definiscono le modalità di:
- valutazione della appropriatezza delle richieste trasfusionali;
- selezione delle unità da assegnare, in regime di routine o di emergenza-urgenza;
- scelta delle indagini finalizzate ad accertare la compatibilità tra donatore e ricevente;
- ispezione fisica delle unità prima della consegna;
- attivazione di meccanismi idonei a garantire la verifica della destinazione finale di ogni unità consegnata;
- gestione della restituzione delle unità non trasfuse al Servizio e delle attestazioni comprovanti la loro integrità e corretta conservazione;
- gestione delle segnalazioni di reazioni indesiderate o incidenti correlati alla trasfusione, deviazioni di processo e *near miss* ricevute;
- assegnazione/consegna delle unità in caso di blocco o malfunzionamento del sistema gestionale informatico;
- assegnazione e consegna di farmaci plasmaderivati, ove applicabile.

O.77 Il Servizio Trasfusionale garantisce le attività di assegnazione e consegna delle unità di emocomponenti 24 ore su 24.

O.78 Sono disponibili documenti che definiscono la consistenza quali-quantitativa delle scorte di emocomponenti, in relazione ai fabbisogni pianificati e alle strutture/articolazioni collegate al Servizio Trasfusionale.

O.79 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per le attività di distribuzione delle unità di emocomponenti ad altri Servizi Trasfusionali e per l'invio del plasma all'industria convenzionata per la lavorazione farmaceutica del plasma.

O.79.1 Le attività di confezionamento e consegna del plasma destinato all'industria, ivi incluse le certificazioni generali dei lotti di plasma e quelle per singola unità associate alle consegne, sono effettuate in conformità alle disposizioni normative e linee guida nazionali e comunitarie vigenti.

CONSERVAZIONE E TRASPORTO SANGUE ED EMOCOMPONENTI

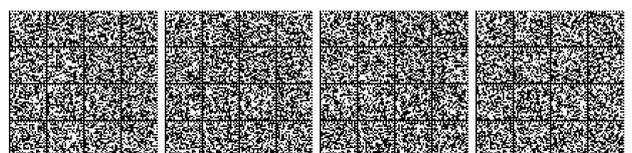
O.80 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per la conservazione, il confezionamento ed il trasporto del sangue e degli emocomponenti a qualunque uso siano destinati, atte a garantire il mantenimento delle caratteristiche biologiche e qualitative degli stessi, nonché la tutela della sicurezza degli operatori e dell'ambiente.

O.80.1 Tali procedure definiscono anche la gestione delle unità scadute e delle unità a carico delle quali, durante la conservazione ed il trasporto, siano rilevate anomalie che ne compromettono l'utilizzabilità.

O.81 Le unità autologhe e le unità raccolte e preparate per scopi specifici devono essere conservate separatamente.

RINTRACCIABILITÀ

O.82 Il Servizio Trasfusionale deve garantire che il sistema di rintracciabilità in vigore consenta di stabilire dove e in che fase di lavorazione si trovano il sangue, gli emocomponenti e le cellule staminali emopoietiche.

O.83 Viene garantita la rintracciabilità di tutte le informazioni atte a ricostruire il percorso trasfusionale, dalla donazione alla trasfusione, mediante accurate procedure di identificazione, di registrazione e di etichettatura conformi alla normativa vigente.

UNITÀ DI RACCOLTA DEL SANGUE E DEGLI EMOCOMPONENTI

REQUISITI MINIMI STRUTTURALI TECNOLOGICI E ORGANIZZATIVI SPECIFICI

Definizioni

Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, articolo 2, comma 1, lettera f).
Unità di Raccolta*: "le strutture incaricate della raccolta, previa autorizzazione delle regioni o province autonome competenti, gestite dalle associazioni dei donatori volontari di sangue convenzionate e costituite ai sensi della normativa vigente; le unità di raccolta, gestite singolarmente o in forma aggregata dalle predette associazioni, operano sotto la responsabilità tecnica del servizio trasfusionale di riferimento".*

Decreto Legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, articolo 2, comma 1, lettera e).
Servizi Trasfusionali*: "le strutture e le relative articolazioni organizzative, comprese quelle per le attività di raccolta, previste dalla normativa vigente secondo i modelli organizzativi regionali, che sono responsabili sotto qualsiasi aspetto della raccolta e del controllo del sangue umano e dei suoi componenti, quale ne sia la destinazione, nonché della lavorazione, conservazione, distribuzione e assegnazione quando gli stessi sono destinati alla trasfusione".*

Le sedi di raccolta gestite direttamente dal Servizio Trasfusionale come articolazioni ospedaliere o extra-ospedaliere all'interno del proprio contesto organizzativo (Unità Operativa, Dipartimento aziendale, Dipartimento interaziendale, etc.) - che spesso sono anch'esse denominate "unità di raccolta" - sono a tutti gli effetti parte integrante dell'organizzazione del Servizio Trasfusionale. Alle medesime si applicano gli stessi requisiti applicabili alle Unita di Raccolta a gestione associativa.

La titolarità dell'autorizzazione all'esercizio *demarca la distinzione fra Unità di Raccolta "propriamente detta", secondo la definizione di cui all'articolo 2, comma 1, lettera f) del succitato Decreto 261/2007, e le sedi di raccolta gestite direttamente dai Servizi Trasfusionali come proprie articolazioni organizzative. Ciò vale anche nei casi in cui le attività di raccolta del sangue e degli emocomponenti sono svolte in forma collaborativa fra il Servizio Trasfusionale e le Associazioni e Federazioni dei donatori di sangue. Pertanto, le Unità di Raccolta - e le loro eventuali articolazioni organizzative - sono quelle ove la titolarità autorizzativa è in capo ad una Associazione o Federazione di donatori di sangue.*

I requisiti inerenti alle Unità di Raccolta mobili (autoemoteche) si applicano indipendentemente dalla titolarità autorizzativa all'esercizio delle attività svolte nelle stesse.

Legenda codifica utilizzata:
US = Requisito Strutturale Unità di Raccolta
UT = Requisito Tecnologico Unità di Raccolta
UO = Requisito Organizzativo Unità di Raccolta

1) REQUISITI STRUTTURALI

US.1 L'Unità di Raccolta fissa dispone di locali atti a garantire l'idoneità all'uso previsto, con specifico riferimento alla esigenza di consentire lo svolgimento delle diverse attività in ordine logico, al fine di contenere il rischio di errori, nonché operazioni di pulizia e manutenzione atte a minimizzare il rischio di contaminazioni.

US.1.1 Deve essere garantita l'idoneità dei locali prima dell'utilizzo, ad intervalli regolari e a seguito di modifiche rilevanti.

US.2 I locali e gli spazi delle Unità di Raccolta fisse devono essere commisurati alle tipologie e ai volumi delle prestazioni erogate.

US.3 Nelle Unità di Raccolta fisse devono essere presenti almeno:

US.3.1 un'area per attesa e accettazione dei donatori di sangue e di emocomponenti;

US.3.2 un locale destinato al colloquio e alla valutazione delle condizioni generali di salute del donatore per la definizione del giudizio di idoneità alla donazione, tale da tutelare il diritto del donatore alla privacy e da garantire la confidenzialità necessaria per una corretta e completa acquisizione delle informazioni anamnestiche rilevanti ai fini della sicurezza dei prodotti del sangue;

US.3.3 un locale destinato alla raccolta del sangue intero e, ove applicabile, di emocomponenti da aferesi, strutturato in modo tale da salvaguardare la sicurezza dei donatori e del personale e da prevenire errori nelle procedure di raccolta;

US.3.4 un'area destinata al riposo/ristoro post-donazione;

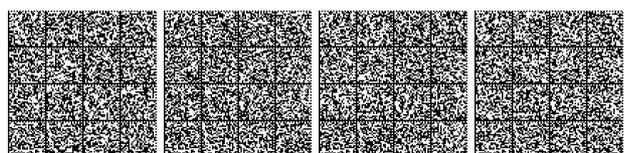
US.3.5 un'area per lo stoccaggio differenziato e sicuro dei materiali e dei dispositivi da impiegare;

US.3.6 un'area destinata a deposito temporaneo sicuro dei residui, dei materiali e dei dispositivi utilizzati, nonché del sangue e degli emocomponenti a qualunque titolo scartati;

US.3.7 disponibilità di servizi igienici in relazione alle disposizioni normative vigenti in materia di strutture sanitarie.

US.4 Le Unità di Raccolta mobili (autoemoteche) devono avere dimensioni adeguate ed essere atte a garantire l'idoneità all'uso previsto, con specifico riferimento alla esigenza di consentire lo svolgimento delle attività in ordine logico, al fine di contenere il rischio di errori, nonché operazioni di pulizia e manutenzione atte a minimizzare il rischio di contaminazioni.

US.5 Nelle Unità di Raccolta mobili deve essere garantita l'idoneità dei locali prima dell'utilizzo, verificata ad intervalli regolari e a seguito di modifiche rilevanti.

US.5.1 Nelle Unità di Raccolta mobili, devono essere garantite almeno:
- un'area di accettazione;

- un locale destinato al colloquio e alla valutazione delle condizioni generali di salute del donatore, tale da tutelare il diritto del donatore alla privacy e da garantire la confidenzialità necessaria;
- un'area destinata alla raccolta del sangue intero e, ove applicabile, di emocomponenti da aferesi, strutturata in modo tale da salvaguardare la sicurezza dei donatori e del personale e da prevenire errori nelle procedure di raccolta;
- uno spazio per lo stoccaggio del materiale e dei dispositivi da impiegare;
- uno spazio per il deposito temporaneo ,sicuro dei residui, dei materiali e dispositivi utilizzati, nonché del sangue e degli emocomponenti a qualunque titolo scartati;
- adeguata illuminazione, ventilazione e climatizzazione;
- adeguata alimentazione elettrica;
- un lavabo per il lavaggio delle mani;
- adeguati strumenti di comunicazione con il Servizio Trasfusionale cui l'unità mobile afferisce.

US.5.2 Per le Unità di Raccolta mobili devono essere assicurate soluzioni atte a garantire l'attesa e il riposo/ristoro dei donatori in condizioni adeguate.

2) REQUISITI TECNOLOGICI

UT.1 Per la raccolta di sangue intero ed emocomponenti devono essere utilizzati dispositivi di prelievo dedicati allo specifico impiego e conformi alla normativa vigente.

UT.1.1 Devono essere utilizzati esclusivamente sistemi di prelievo del sangue intero e degli emocomponenti che garantiscano la prevenzione del rischio di contaminazione microbica, quali ad esempio la deviazione del primo volume di sangue raccolto.

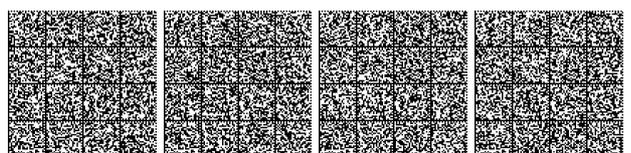
UT.2 Per la raccolta di sangue intero ed emocomponenti devono essere utilizzati lettini o poltrone da prelievo atti a garantire le basilari manovre di primo soccorso.

UT.3 Deve essere disponibile un numero di apparecchi per la determinazione della concentrazione emoglobinica pre-donazione atto a garantire il *back-up*.

UT.4 Per la raccolta del sangue intero devono essere utilizzate bilance automatizzate basculanti atte a garantire la corretta miscelazione del sangue raccolto con l'anticoagulante e almeno la rilevazione del volume del sangue prelevato ed il tempo di prelievo.

UT.4.1 Per ogni postazione attiva deve essere disponibile una bilancia automatizzata.

UT.5 Ove siano effettuate attività di aferesi produttiva, devono essere utilizzati separatori cellulari dotati di caratteristiche prestazionali atte a garantire il massimo grado di sicurezza per il donatore, nonché la qualità dei prodotti finali, mediante il soddisfacimento dei requisiti relativi alla raccolta degli emocomponenti da aferesi previsti dalla normativa vigente.

UT.6 Deve essere garantita la dotazione per la gestione delle emergenze cliniche prevista dalla normativa vigente.

UT.7 Per la saldatura dei circuiti di raccordo dei sistemi di prelievo devono essere disponibili sistemi di saldatura idonei a prevenire il rischio di contaminazione microbica in fase di raccolta.

UT.8 E' disponibile una apparecchiatura per la conservazione a temperatura controllata del sangue e degli emocomponenti raccolti, in relazione alle specifiche indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

> *UT.8.1* Le apparecchiature destinate alla conservazione del sangue e degli emocomponenti devono essere dotate:
> - di un sistema di controllo e di registrazione della temperatura, nonché di allarme acustico e visivo in caso di escursioni anomale rispetto alle temperature di esercizio definite;
> - di dispositivi di allarme remotizzato sia acustici che visivi o di equivalenti strumenti di allerta qualora esse siano tenute continuamente in esercizio e siano ubicate in locali o zone non costantemente presidiate da personale dell'Unità di Raccolta o da altro personale a ciò deputato.

UT.9 Per il trasporto del sangue e degli emocomponenti devono essere disponibili dispositivi atti a garantire l'integrità e la preservazione delle proprietà biologiche dei prodotti, preventivamente convalidati e periodicamente riconvalidati per la capacità di mantenere le temperature di esercizio definite, secondo le specifiche ed indicazioni tecniche del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UT.10 Tutte le dotazioni tecnologiche devono essere conformi alle indicazioni e caratteristiche tecniche fornite dal responsabile del Servizio Trasfusionale cui la Unità di Raccolta afferisce.

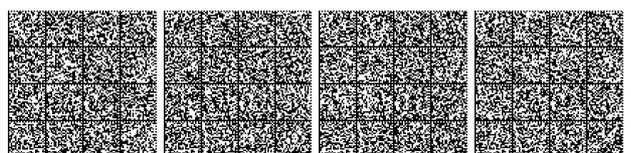
3) REQUISITI ORGANIZZATIVI

SISTEMA DI GESTIONE PER LA QUALITÀ *(Funzione di Garanzia della qualità, gestione documenti e registrazioni)*

UO.1 L'Unità di Raccolta deve istituire e mantenere un Sistema di gestione per la qualità, in raccordo con il sistema di gestione per la qualità del Servizio Trasfusionale cui afferisce.

UO.2 Deve esistere una funzione di Garanzia della qualità alla quale, indipendentemente da altre responsabilità, venga demandata la responsabilità della supervisione di tutti i processi che hanno influenza sulla qualità.

UO.3 Le procedure relative alla conservazione e al trasporto del sangue e degli emocomponenti vengono convalidate prima di essere introdotte e riconvalidate ad intervalli regolari e a seguito di modifiche rilevanti secondo le specifiche ed indicazioni tecniche del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UO.4 Deve esistere un sistema di gestione e controllo della documentazione finalizzato a garantire la disponibilità di procedure e specifiche aggiornate. Eventuali modifiche della documentazione devono essere datate e firmate da persona autorizzata.

UO.5 Deve esistere un sistema di gestione delle registrazioni e dei dati previsti dalle normative vigenti, che ne garantisca la produzione, l'aggiornamento, la protezione e la conservazione secondo i criteri da esse definiti.

UO.5.1 Per ogni donatore di sangue ed emocomponenti deve essere predisposta una cartella del donatore, compilata, conservata ed archiviata secondo i criteri definiti dalla normativa vigente.

PERSONALE E ORGANIZZAZIONE

UO.6 L'Associazione o Federazione dei donatori di sangue titolare dell'autorizzazione all'esercizio delle attività designa la persona responsabile dell'Unità di Raccolta, conformemente alla normativa vigente, e ne comunica il nominativo alle autorità competenti della regione/provincia autonoma e al Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UO.7 La dotazione di personale deve essere commisurata alle tipologie e ai volumi delle prestazioni erogate.

UO.8 Devono essere descritte le competenze necessarie del personale che interviene nelle attività di raccolta di sangue ed emocomponenti.

UO.8.1 Devono esistere procedure per la valutazione periodica della persistenza di tali competenze.

UO.8.2 Il possesso della qualifica e delle competenze richieste deve essere verificato e formalmente attestato, per ogni singolo operatore, dalla persona responsabile della Unità di Raccolta, sulla base delle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UO.9 Devono essere disponibili istruzioni scritte contenenti le norme igieniche da adottare per lo svolgimento delle specifiche attività.

GESTIONE DELLE TECNOLOGIE *(Attrezzature e Sistemi Gestionali Informatici)*

UO.10 Le apparecchiature impiegate per la raccolta e per la conservazione del sangue e degli emocomponenti devono essere qualificate, nell'ambito di procedure convalidate, prima della loro introduzione, ad intervalli prestabiliti e a fronte di modifiche rilevanti, con riferimento alle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UO.11 Sono documentate le specifiche applicabili e le attività di controllo per le attrezzature critiche (quali ad esempio: apparecchiature per la raccolta di sangue e di emocomponenti, apparecchiature per la conservazione di sangue/emocomponenti e, ove applicabile, per la conservazione di materiali e farmaci, apparecchiature per misurazione e controllo), con riferimento alle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UO.12 Nel caso in cui le attività di raccolta del sangue ed emocomponenti siano supportate da sistemi gestionali informatici, gli stessi devono essere adottati previa condivisione con il responsabile del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce.

UO.13 I sistemi gestionali informatici (*hardware*, *software*, procedure di *back-up*) impiegati a supporto delle attività di raccolta di sangue ed emocomponenti devono essere convalidati prima dell'uso, sottoposti a controlli almeno annuali di affidabilità ed essere periodicamente sottoposti a manutenzione ai fini del mantenimento dei requisiti e delle prestazioni previsti.

UO.14 Sono disponibili manuali o istruzioni scritte per l'uso dei sistemi gestionali informatici impiegati per la raccolta di sangue ed emocomponenti.

UO.15 Sono adottati meccanismi atti a prevenire usi non autorizzati o modifiche non ammesse dei sistemi gestionali informatici impiegati nell'ambito dell'erogazione del servizio, conformemente a quanto previsto dalla normativa vigente.

UO.16 Sono effettuati *back-up* delle informazioni e dei dati a intervalli prestabiliti al fine di prevenire perdite o alterazioni degli stessi in caso di tempi inattivi, previsti o imprevisti, o di difetti di funzionamento dei sistemi gestionali informatici impiegati per l'erogazione del servizio.

UO.17 Sono disponibili procedure scritte da applicare per garantire le attività qualora i sistemi gestionali informatici non siano utilizzabili.

GESTIONE DEI MATERIALI

UO.18 I materiali ed i reagenti che influiscono sulla qualità e sulla sicurezza del sangue e degli emocomponenti, compresi quelli impiegati per il loro confezionamento e trasporto, devono provenire da fornitori autorizzati e, ove applicabile, devono rispondere alla normativa vigente. Essi devono essere qualificati prima del loro impiego, al fine di accertarne l'idoneità rispetto all'uso previsto.

UO.19 Sono disponibili procedure scritte per le attività di:
- verifica di conformità dei materiali che influiscono sulla qualità e la sicurezza del prodotto e delle attività;
- segregazione in aree dedicate dei materiali difettosi, obsoleti o comunque non utilizzabili;
- registrazione dei lotti e delle scadenze dei materiali critici.

UO.20 I materiali ed i reagenti impiegati devono essere conservati in condizioni controllate e idonee a prevenire l'alterazione delle loro caratteristiche qualitative.

ACCORDI E RELAZIONI CON TERZI

UO.21 Sono formalizzati specifici accordi che regolamentano eventuali attività esternalizzate, consentite dalla normativa vigente.

VALUTAZIONE E MIGLIORAMENTO DELLA QUALITÀ

UO.22 Sono disponibili procedure scritte per la gestione di:
- deviazioni di processo e non conformità di prodotto;
- incidenti connessi alla raccolta di sangue intero ed emocomponenti;
- reazioni indesiderate associate alla raccolta di sangue intero ed emocomponenti;
- eventi indesiderati evitati (*near miss*).

UO.23 Tutte le reazioni indesiderate gravi e gli incidenti gravi correlati alle attività di raccolta di sangue intero ed emocomponenti devono essere documentati, gestiti e notificati al Servizio Trasfusionale di riferimento secondo le indicazioni ricevute dal Servizio stesso.

UO.24 E' predisposto un sistema finalizzato a garantire l'avvio di azioni correttive e preventive in caso di deviazioni di processo, non conformità del sangue e degli emocomponenti raccolti, incidenti e reazioni indesiderate, eventi indesiderati evitati (*near miss*), situazioni di non conformità emerse a seguito delle attività di auditing interno, atte a prevenire il loro ripetersi.

UO.25 Vengono effettuati periodicamente, in raccordo con la funzione qualità del Servizio Trasfusionale cui l'Unità di Raccolta afferisce, audit interni della qualità allo scopo di verificare la rispondenza alle disposizioni normative vigenti, agli standard e alle procedure definite, influenti sulla qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti raccolti e dei servizi erogati.

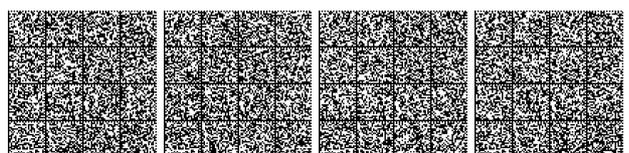
UO.26 Il responsabile dell'Unità di Raccolta effettua periodiche revisioni dei risultati relativi ai prodotti e alle attività svolte, con lo scopo di individuare eventuali problemi di qualità che richiedono l'avvio di azioni correttive o di evidenziare tendenze sfavorevoli che richiedono azioni preventive.

SISTEMA INFORMATIVO

UO.27 Il sistema informativo dell'Unità di Raccolta deve assicurare la raccolta e la trasmissione al Servizio Trasfusionale di riferimento di tutti i dati e le informazioni di pertinenza conformemente alla normativa vigente, nonché di ogni altra informazione inerente alle attività svolte richiesta dal responsabile del Servizio Trasfusionale stesso.

REGOLAMENTAZIONE DEI RAPPORTI CON IL SERVIZIO TRASFUSIONALE DI RIFERIMENTO

UO.28 Le convenzioni/atti contrattuali che regolamentano i rapporti fra il Servizio Trasfusionale e l'Unità di Raccolta ad esso collegata devono specificamente prevedere che la stessa opera sotto la responsabilità tecnica del Servizio Trasfusionale cui essa afferisce.

UO.29 L'Unità di Raccolta acquisisce dal Servizio Trasfusionale di riferimento procedure/accordi scritti che descrivono:
- qualifiche e competenze professionali necessarie per le attività di raccolta del sangue intero e degli emocomponenti presso l'Unità di Raccolta;
- livello di informazione ed educazione da fornire ai donatori;

- modalità operative per la gestione e selezione dei donatori e per la raccolta di sangue intero ed emocomponenti;
- modalità operative per la conservazione e l'invio al Servizio delle unità raccolte;
- attività di controllo/monitoraggio della qualità dei prodotti e delle attività da garantire;
- modalità operative per la gestione delle apparecchiature da impiegare per la raccolta e delle frigoemoteche in dotazione alle Unità di Raccolta;
- modalità operative per la gestione dei materiali da impiegare per la raccolta e la conservazione del sangue e degli emocomponenti;
- flussi informativi previsti.

PROGRAMMAZIONE DELLA RACCOLTA SANGUE E DEGLI EMOCOMPONENTI

UO.30 Sono disponibili documenti che descrivono criteri e modalità per la programmazione della raccolta di sangue intero ed emocomponenti presso l'Unità di Raccolta, definiti in collaborazione con il Servizio Trasfusionale di riferimento in relazione alla programmazione regionale.

SENSIBILIZZAZIONE, INFORMAZIONE ED EDUCAZIONE DEL DONATORE DI SANGUE ED EMOCOMPONENTI

UO.31 Viene garantito ai donatori, in collaborazione con il Servizio Trasfusionale di riferimento e secondo le indicazioni dello stesso, adeguato materiale informativo in merito alle caratteristiche essenziali del sangue, degli emocomponenti e dei prodotti emoderivati, ai benefici che i pazienti possono ricavare dalla donazione, nonché alle malattie infettive trasmissibili ed ai comportamenti e stili di vita che possono pregiudicare la sicurezza del ricevente e del donatore.

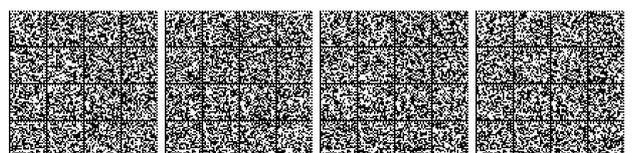
SELEZIONE DEL DONATORE DI SANGUE ED EMOCOMPONENTI

UO.32 Sono disponibili linee guida/protocolli scritti che definiscono criteri e modalità per l'accertamento dell'idoneità del donatore alla donazione di sangue e di emocomponenti e le modalità di svolgimento delle procedure di selezione, in conformità alla normativa vigente e alle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale di riferimento.

UO.32.1 E' identificabile il medico responsabile della selezione che ha effettuato la valutazione finale di idoneità del donatore alla donazione di sangue ed emocomponenti.

UO.32.2 Prima della donazione, viene acquisito il consenso informato del donatore in conformità alla normativa vigente.

UO.33 Sono disponibili linee guida/protocolli scritti per gli accertamenti diagnostici da effettuare in occasione di ogni donazione di sangue ed emocomponenti e per i controlli periodici a tutela della salute del donatore, definiti in conformità alla normativa vigente e alle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale di riferimento.

UO.34 Gli accertamenti diagnostici pre-donazione, il giudizio finale di idoneità alla donazione ed i risultati dei controlli periodici dei donatori di sangue ed emocomponenti sono sistematicamente documentati.

UO.35 Sono disponibili procedure scritte per la comunicazione al donatore di qualsiasi risultato anomalo emerso dalle indagini diagnostiche effettuate, dell'esclusione temporanea, del richiamo, della riammissione e dell'esclusione definitiva, ove gli accordi con il Servizio Trasfusionale di riferimento prevedano la delega formalizzata di queste funzioni al responsabile dell'Unità di Raccolta.

UO.36 Sono disponibili procedure scritte per la gestione del donatore non idoneo, conformemente alle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale di riferimento.

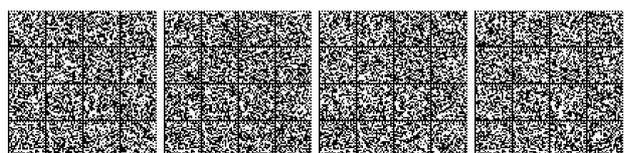
UO.37 L'Unità di Raccolta fornisce la necessaria collaborazione al Servizio Trasfusionale di riferimento per l'effettuazione di indagini retrospettive (*look back*) su donatori risultati positivi alla ricerca dei marcatori di malattie trasmissibili con la trasfusione o coinvolti in casi di presunta trasmissione di infezione con la trasfusione o altre in altre reazioni trasfusionali indesiderate gravi.

RACCOLTA DI SANGUE INTERO E DI EMOCOMPONENTI

UO.38 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente per lo svolgimento delle attività di raccolta di sangue e di emocomponenti e definite secondo le indicazioni del Servizio Trasfusionale di riferimento, atte a garantire la qualità e la sicurezza dei prodotti, nonché la sicurezza dei donatori e degli operatori.

UO.38.1 In particolare, tali procedure definiscono le modalità per:

- la verifica sicura dell'identità del donatore e la sua corretta registrazione;
- l'ispezione dei dispositivi impiegati per la raccolta di sangue intero ed emocomponenti, al fine di accertare l'assenza di difetti e/o alterazioni, preliminarmente e successivamente al prelievo;
- la detersione e disinfezione della cute precedenti la venipuntura finalizzata alla donazione del sangue intero e degli emocomponenti;
- la reidentificazione positiva del donatore immediatamente prima della venipuntura;
- l'esecuzione di una seconda venipuntura, se necessaria;
- l'effettuazione della raccolta di sangue intero e di emocomponenti;
- il controllo delle unità a fine procedura ed i criteri di valutazione della loro utilizzabilità in caso di interruzioni occorse durante le procedure di raccolta, o nel caso in cui siano stati superati i tempi massimi di prelievo previsti dalla normativa vigente;
- il trattamento, la conservazione e il trasporto delle unità di sangue ed emocomponenti raccolti, tali da preservare le caratteristiche del prodotto in modo adeguato alle esigenze delle successive lavorazioni;
- la conservazione ed invio dei campioni per le indagini di laboratorio prelevati al momento della raccolta;
- l'identificazione documentata e rintracciabile del personale che ha effettuato le operazioni di raccolta;
- la registrazione dei dati relativi ad ogni procedura di prelievo di sangue intero ed emocomponenti, comprese quelle non completate.

UO.39 L'Unità di Raccolta e le eventuali relative articolazioni organizzative devono essere identificate con codici univoci che possano essere correlati ad ogni unità di sangue o

emocomponente raccolta, conformemente alla normativa vigente e alle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale di riferimento.

UO.40 Viene garantito l'utilizzo di un sistema di identificazione ed etichettatura, secondo le indicazioni fornite dal Servizio Trasfusionale di riferimento, atto ad assicurare:

- l'univoca identificazione di ogni donatore, unità di sangue ed emocomponente, sacca satellite dei sistemi di prelievo (prima della raccolta) e campione biologico associato alla donazione;
- il loro collegamento univoco alle registrazioni relative al donatore.

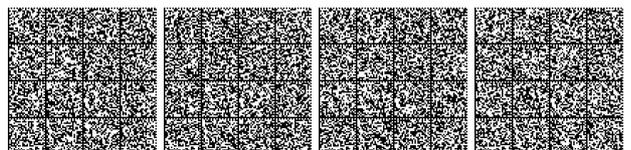
UO.41 Durante la procedura di donazione viene assicurata al donatore la presenza di almeno un infermiere e un medico in possesso delle qualifiche e delle competenze richieste, al fine di garantire assistenza adeguata anche in caso di complicazioni o di reazioni indesiderate.

CONSERVAZIONE E TRASPORTO SANGUE ED EMOCOMPONENTI

UO.42 Sono disponibili procedure scritte, conformi alla normativa vigente e alle indicazioni del responsabile del Servizio Trasfusionale di riferimento, preventivamente convalidate e riconvalidate ad intervalli periodici e a seguito di modifiche rilevanti, per la conservazione, il confezionamento ed il trasporto del sangue e degli emocomponenti, idonee a garantire il mantenimento delle caratteristiche biologiche e qualitative degli stessi, nonché la tutela della sicurezza degli operatori e dell'ambiente.

> ***UO.42.1*** Tali procedure definiscono anche la gestione delle unità a carico delle quali, durante la conservazione ed il trasporto, siano rilevate anomalie che ne compromettono l'utilizzabilità.

RINTRACCIABILITÀ

UO.43 L'Unità di Raccolta garantisce la rintracciabilità di tutte le informazioni atte a ricostruire il percorso della donazione mediante accurate procedure di identificazione, di registrazione e di etichettatura, conformi alla normativa vigente.

Allegato *B)*. Modello per le visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti ai sensi dell'articolo 5 del decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261.

1. Le regioni e le province autonome organizzano verifiche e adeguate attività di controllo presso i servizi trasfusionali e le unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti (di seguito denominate unità di raccolta) per verificarne la rispondenza ai requisiti approvati con il presente accordo e a quelli previsti dalla normativa vigente.

2. Il Centro nazionale sangue (di seguito denominato CNS), di concerto con il Ministero della salute, predispone un programma di formazione di valutatori per il sistema trasfusionale, con esame finale di qualificazione. Il programma è attuato in collaborazione con le regioni e le province autonome e fa riferimento alle seguenti indicazioni normative:
   - legge 21 ottobre 2005, n. 219: articolo 12, comma 4, lettera t);
   - decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261: articolo 21, comma 1;
   - decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191: articolo 7, comma 5, per gli ambiti di competenza del sistema trasfusionale previsti dalle normative vigenti.

3. Le regioni e le province autonome selezionano i propri partecipanti al programma di formazione di cui al paragrafo 2, secondo i criteri riportati nell'**Appendice 1** al presente documento. Il CNS può selezionare alcuni partecipanti per proprie finalità istituzionali.

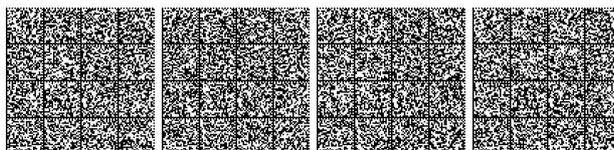
4. Le attività di formazione sono predisposte e svolte con riferimento alle tematiche riportate nell'**Appendice 2** al presente documento, anche allo scopo di promuovere l'armonizzazione dei criteri di valutazione dei sistemi di gestione per la qualità dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e per lo sviluppo delle attività di emovigilanza.

5. Il Ministero della salute, in collaborazione con il CNS, istituisce e mantiene un elenco nazionale di valutatori per il sistema trasfusionale, prevedendo i criteri di inserimento e per la permanenza dei valutatori nell'ambito dell'elenco, nonché le modalità e la periodicità di aggiornamento dello stesso, con riferimento alle indicazioni riportate nell'**Appendice 3** al presente documento.

6. Le regioni e le province autonome predispongono i team per le visite di verifica, in relazione ai rispettivi modelli organizzativi, garantendo la presenza nel team di almeno un valutatore inserito nell'elenco di cui al paragrafo 5.

7. Le regioni e le province autonome possono ricorrere a valutatori inseriti nel predetto elenco appartenenti ad altre regioni, previo accordo tra gli Assessorati regionali competenti, con oneri a carico della regione richiedente.

8. Il CNS è impegnato ad attuare tre edizioni del programma di cui al paragrafo 2 entro un anno dalla stipula del presente accordo, con un massimo di 25 partecipanti per ciascuna edizione (di cui 3 riservati al CNS), adottando anche modalità e strumenti formativi atti a conferire ai soggetti qualificati competenze idonee a trasferire ad altri valutatori in ambito regionale le specifiche abilità acquisite come indicato al punto 10. Successivamente, il CNS attua una edizione del programma di norma ogni due anni.

9. Si conviene che, per le edizioni del programma formativo di cui al precedente paragrafo, il CNS provvede all'organizzazione, docenza e tutoraggio, mentre le regioni e province autonome provvedono in proprio alla trasferta dei rispettivi partecipanti.

10. Successivamente alle prime due edizioni di cui al paragrafo 8, il programma formativo potrà essere attuato anche negli ambiti regionali che, per realtà dimensionale, necessitino di un significativo numero di valutatori qualificati, o per aggregazioni di regioni. In tali casi, il programma viene svolto, conformemente allo schema ed ai contenuti stabiliti per le edizioni di cui al paragrafo 8, a cura delle regioni interessate in collaborazione con il CNS (cui è dato preavviso con almeno novanta giorni di anticipo) e, preferibilmente, utilizzando anche valutatori per il sistema trasfusionale già qualificati appartenenti alle stesse regioni. L'organizzazione, la logistica e la docenza da parte di valutatori regionali sono a carico delle regioni. Il CNS contribuisce con un tutor e con i propri docenti. I soggetti così qualificati sono inseriti nell'elenco di cui al paragrafo 5.

11. A partire dall'anno 2012, il CNS è impegnato a provvedere alla organizzazione e attuazione di periodiche iniziative di aggiornamento e di verifica del mantenimento delle competenze dei valutatori qualificati inseriti nell'elenco di cui al paragrafo 5. La predetta attività è garantita per i valutatori inseriti nell'elenco. Le regioni e province autonome garantiscono la partecipazione dei rispettivi valutatori qualificati secondo i criteri definiti nell'**Appendice 3** al presente documento.

12. Le regioni e le province autonome, entro 6 mesi dalla formalizzazione dell'elenco di cui al paragrafo 5, trasmettono al Ministero della salute e al CNS le relazioni sulle attività svolte in riferimento al presente accordo, comprendenti un rendiconto sui provvedimenti e programmi adottati per le visite di verifica e le attività di controllo dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta, sulla base delle quali il Ministero elabora la relazione da inviare alla Commissione Europea ai sensi dell'articolo 23, comma 1, del decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261. Successivamente, le regioni e province autonome trasmettono le relazioni concernenti gli esiti delle visite di verifica dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta in tempi utili affinché il Ministero della salute possa adempiere all'obbligo di relazionare alla Commissione Europea con cadenza triennale.

13. Le regioni e le province autonome si impegnano a completare le visite di verifica presso i servizi trasfusionali e le unità di raccolta entro 36 (trentasei) mesi dalla formalizzazione dell'elenco dei valutatori di cui al paragrafo 5.

14. Le regioni e le province autonome possono organizzare ed attuare visite di verifica mirate o altre attività di controllo adeguate in caso di incidenti gravi o reazioni indesiderate gravi.

APPENDICE 1

Requisiti per l'accesso al programma di formazione dei valutatori per lo svolgimento delle visite di verifica dei requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti.

1) Titolo di studio:
- diploma di laurea universitario in ambito sanitario o titoli equiparati

2) Esperienza lavorativa:
- avere maturato un'esperienza lavorativa in ambito sanitario di almeno 3 anni.

3) Le Regioni e PA garantiscono preliminarmente che i soggetti individuati ai sensi del presente documento abbiano le seguenti competenze professionali:
- conoscenze e competenze specifiche nel campo dei sistemi di gestione per la qualità
- conoscenza dei princìpi, procedure e tecniche relative ai processi di audit
- conoscenza dei modelli di autorizzazione/accreditamento, della normativa di riferimento e delle problematiche correlate
- eventuali esperienze come valutatori di sistemi qualità

4) Caratteristiche personali:
- motivazione
- capacità di impegno
- capacità di lavoro in gruppo
- mentalità aperta
- rispetto dei princìpi etici (equità, onestà, riservatezza)
- capacità di relazione, diplomazia
- capacità di osservazione e di analisi di situazioni complesse
- comportamento corretto, senza perseguimento di interessi personali.

5) Presentazione di un curriculum vitae in formato europeo.

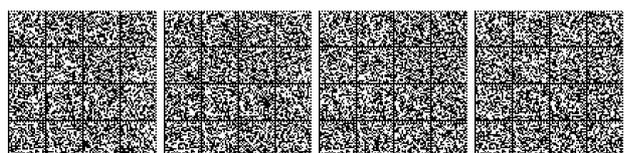
APPENDICE 2

Tematiche del programma di formazione dei valutatori per lo svolgimento delle visite di verifica dei requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti.

1. **Normativa di settore**

1.1 La normativa cogente e raccomandata in materia di attività trasfusionali a livello nazionale ed europeo, ivi inclusi gli aspetti inerenti alle cellule staminali emopoietiche di interesse del sistema trasfusionale.

1.2 L'organizzazione trasfusionale in Italia

1.3 La normativa nazionale ed europea in materia di prodotti medicinali: aspetti di pertinenza del sistema trasfusionale

2. Principi di base di un sistema di gestione per la qualità nel sistema trasfusionale

2.1 Sistema di gestione della qualità; gestione della documentazione; controlli di qualità; gestione dei contratti e qualificazione dei fornitori; gestione delle attività di misurazione, analisi e miglioramento della qualità; ritiro dei prodotti.
2.2 Convalida di processi e procedure e controllo statistico di processo.

3. Personale

3.1 Gestione delle competenze del personale

4. Ambienti e logistica

4.1 Logistica, sicurezza e igiene degli ambienti di un servizio trasfusionale e delle unità di raccolta
4.2 Monitoraggio delle condizioni ambientali
4.3 Area di ricevimento e intervista del donatore
4.4 Area della raccolta del sangue e degli emocomponenti (inclusi i siti di raccolta esterni e le unità mobili)
4.5 Area delle indagini di qualificazione biologica
4.6 Area della conservazione del sangue e degli emocomponenti
4.7 Area della assegnazione e distribuzione

5 Tecnologie e materiali

5.1 Acquisizione, ricevimento, qualificazione, quarantena, mantenimento, calibrazione e controllo, richiamo del prodotto non conforme.

6 Sistema informatico e flussi informativi

7 Raccolta, lavorazione, qualificazione, assegnazione e distribuzione del sangue e degli emocomponenti

7.1 Selezione del donatore (sangue intero e aferesi)
7.2 Test di laboratorio per la qualificazione biologica
7.3 Produzione degli emocomponenti, validazione ed etichettatura
7.4 Assegnazione e distribuzione degli emocomponenti validati
7.5 Conferimento del plasma all'industria per la produzione di farmaci emoderivati
7.6 Conservazione e trasporto

8 Tracciabilità

9 Emovigilanza

9.1 Il sistema regionale, nazionale ed europeo di emovigilanza
9.2 Malattie infettive trasmissibili con la trasfusione e loro sorveglianza
9.3 Identificazione e notifica delle reazione e degli eventi avversi relativi al ricevente ed al donatore
9.4 Utilizzo clinico appropriato degli emocomponenti

I candidati che non hanno mai avuto esperienza del/nel settore devono effettuare e documentare almeno due visite guidate di familiarizzazione presso servizi trasfusionali della regione di residenza.

Aggiornamento periodico

- Legislazione, standard e linee guida
- Nuove tecnologie e nuove tecniche nel sistema trasfusionale
- Malattie trasmissibili emergenti e reazioni avverse

- Aspetti evolutivi di maggiore rilievo del sistema trasfusionale

APPENDICE 3

Indicazioni per l'istituzione e gestione di un elenco nazionale di valutatori per il sistema trasfusionale per lo svolgimento delle visite di verifica presso i servizi trasfusionali e le unità di raccolta del sangue e degli emocomponenti.

1. Criteri di inserimento nell'elenco

Possono essere inseriti nell'elenco i soggetti che abbiano regolarmente frequentato uno dei corsi facenti parte del programma di cui al paragrafo 2 ed abbiano positivamente superato la prova di qualificazione finale, effettuata ed attestata a cura del CNS per i corsi nazionali e congiuntamente per quelli regionali.

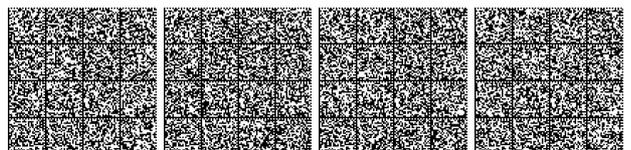
2. Criteri per la permanenza dei valutatori nell'elenco

Ai fini della permanenza nell'elenco, i valutatori qualificati devono:
- frequentare un evento di aggiornamento e verifica del mantenimento delle competenze, come previsto al paragrafo 11, di norma su base annuale;
- effettuare e documentare un numero di visite di verifica nel sistema trasfusionale pari ad almeno 3 nel primo anno di attività e almeno 2 ogni 12 mesi negli anni successivi.

La frequenza all'aggiornamento e l'esito positivo della verifica del mantenimento delle necessarie competenze sono verificate ed attestate a cura del CNS.

Il provvedimento di istituzione dell'elenco contiene le norme regolamentari per la sospensione temporanea e la cancellazione dei valutatori, che prevedano il preavviso delle regioni o province autonome interessate ed i casi in cui ricorrano motivate e documentate situazioni di salute o familiari.

3. Aggiornamento dell'elenco

L'elenco viene aggiornato, di norma, su base annuale.

11A06076

ACCORDO 20 aprile 2011.

Accordo, ai sensi dell'articolo 6, comma 1, del decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante: «Linee guida per l'accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale». (Rep. Atti n. 75/CSR del 20 aprile 2011).

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del 20 aprile 2011;

Visto l'art. 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281;

Visto il decreto legislativo 6 novembre 2007, n 191 recante «Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani», che, all'art. 6, comma 1, prevede, tra l'altro, che, con accordo in Conferenza Stato-Regioni, sono definiti i requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici degli istituti dei tessuti;

Visto l'Accordo sul documento recante: «Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici minimi per l'esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale» sancito nella seduta di questa Conferenza del 29 ottobre 2009 (Rep. Atti n. 184);

Vista la proposta di accordo in oggetto pervenuta dal Ministero della salute con lettera in data 18 marzo 2011;

Vista la lettera in data 25 marzo 2011 con la quale la proposta di accordo di cui trattasi è stata diramata alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano;

Considerato che, nel corso dell'incontro tecnico svoltosi il 5 aprile 2011, i rappresentanti delle Amministrazioni centrali interessate e quelli delle Regioni e Province autonome hanno concordato alcune modifiche dello schema di accordo in parola;

Vista la lettera dell'8 aprile 2011 con la quale il Ministero della salute ha inviato la stesura definitiva dello schema di accordo che interessa, la quale recepisce le modifiche come sopra concordate in sede tecnica;

Vista la nota in data 11 aprile 2011 con la quale la predetta versione definitiva è stata diramata alle Regioni e Province autonome;

Acquisito nel corso dell'odierna seduta l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome;

Sancisce accordo

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome, nei seguenti termini:

Considerati:

la legge 21 ottobre 2005, n. 219, recante: «Nuova disciplina delle attività trasfusionali e della produzione nazionale di emoderivati»;

la legge 6 marzo 2001, n. 52, recante «Riconoscimento del registro italiano dei donatori di midollo osseo»;

il decreto legislativo 6 novembre 2007, n 191 recante «Attuazione della direttiva 2004/23/CE sulla definizione di norme di qualità e di sicurezza per la donazione, l'approvvigionamento, il controllo, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani» e, in particolare,

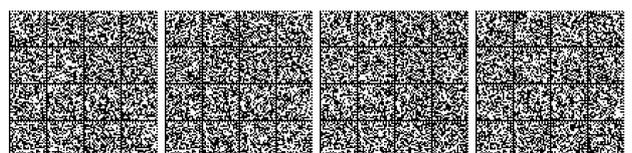
l'art. 3, comma 1, lettera *q)*, che nel definire gli Istituti dei tessuti, tra i quali sono ricomprese anche le Banche per la conservazione del sangue da cordone ombelicale, prevede l'accreditamento delle rispettive attività mediante Linee guida da emanarsi con Accordo Stato Regioni, sulla base delle indicazioni fornite dal Centro Nazionale Trapianti e Centro Nazionale sangue secondo i rispettivi ambiti di competenza;

l'art. 6, che stabilisce che con Accordo in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sono definite le Linee guida per l'accreditamento degli istituti dei tessuti, sulla base delle indicazioni all'uopo fornite dal Centro nazionale trapianti e Centro nazionale sangue secondo i rispettivi ambiti di competenza;

l'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante «Linee guida in tema di raccolta, manipolazione e impiego clinico delle cellule staminali emopoietiche (CSE)», sancito il 10 luglio 2003;

l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome recante «Requisiti organizzativi, strutturali e tecnologici minimi per l'esercizio delle attività sanitarie delle banche di sangue da cordone ombelicale», sancito il 29 ottobre 2009;

il decreto ministeriale 18 novembre 2009, recante «Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale»;

il decreto ministeriale 18 novembre 2009, recante «Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo-dedicato»;

il decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 29 novembre 2001 recante: «Definizione dei livelli essenziali di assistenza» e successive modificazioni ed integrazioni;

l'Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento recante: «Linee guida sulle modalità di disciplina delle attività di reperimento, trattamento, conservazione e distribuzione di cellule e tessuti umani a scopo di trapianto», sancito il 23 settembre 2004;

l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano in materia di «Ricerca e reperimento di cellule staminali emopoietiche presso registri e banche italiane ed estere», sancito il 5 ottobre 2006;

i decreti del Ministro della salute del 3 marzo 2005, recanti rispettivamente «protocolli per l'accertamento della idoneità del donatore di sangue e di emocomponenti» e «Caratteristiche e modalità per la donazione del sangue e di emocomponenti»;

il decreto legislativo 20 dicembre 2007, n. 261, recante «Revisione del decreto legislativo 19 agosto 2005, n. 191, recante attuazione della direttiva 2002/98/CE che stabilisce norme di qualità e di sicurezza per la raccolta, il controllo, la lavorazione, la conservazione e la distribuzione del sangue umano e dei suoi componenti»;

il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 207, recante «Attuazione della direttiva 2005/61/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda la prescrizione in tema di rintracciabilità del sangue e degli emocomponenti destinati a trasfusioni e la notifica di effetti indesiderati ed incidenti gravi»;

il decreto legislativo 9 novembre 2007, n. 208, recante «Attuazione della direttiva 2005/62/CE che applica la direttiva 2002/98/CE per quanto riguarda le norme e le specifiche comunitarie relative ad un sistema di qualità per i servizi trasfusionali»;

il decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16, recante «Attuazione delle direttive 2006/17/CE e 2006/86/CE, che attuano la direttiva 2004/23/CE per quanto riguarda le prescrizioni tecniche per la donazione, l'approvvigionamento e il controllo di tessuti e cellule umani, nonché per quanto riguarda le prescrizioni in tema di rintracciabilità, la notifica di reazioni ed eventi avversi gravi e determinate prescrizioni tecniche per la codifica, la lavorazione, la conservazione, lo stoccaggio e la distribuzione di tessuti e cellule umani»;

l'Accordo tra il Governo, le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti minimi organizzativi, strutturali e tecnologici per l'esercizio delle attività sanitarie dei servizi trasfusionali e delle unità di raccolta e sul modello per le visite di verifica, sancito il 16 dicembre 2010;

l'esigenza di definire, in conformità all'art. 6 del soprarichiamato decreto legislativo 6 novembre 2007, n. 191, le linee guida per l'accreditamento delle banche di sangue cordonale, afferenti alla Rete nazionale delle banche per la conservazione del sangue cordonale, al fine anche di garantire livelli qualitativi omogenei delle attività svolte dalle medesime, su tutto il territorio nazionale;

le indicazioni del Centro Nazionale Sangue e del Centro Nazionale Trapianti, secondo le rispettive competenze, relativamente agli aspetti organizzativi, tecnici ed operativi che caratterizzano le attività delle Banche di sangue da cordone ombelicale;

che tali indicazioni, che costituiscono il documento predisposto dal Centro nazionale trapianti e dal Centro nazionale sangue, sulla base degli standard di valenza internazionale (FACT – Netcord, quarta edizione) e degli standard operativi del Registro IBMDR, in coerenza con i principi e le finalità della normativa vigente, sono da ritenersi condivisibili;

il parere reso al riguardo dalla Consulta Tecnica permanente per il sistema trasfusionale nella seduta del 4 novembre 2010;

Sancisce accordo

sul documento, Allegato sub *A)* parte integrante del presente atto, recante: «Linee guida per l'accreditamento delle Banche di sangue da cordone ombelicale», definito sulla base della normativa vigente, ferme restando le competenze delle singole Regioni e Province autonome nella disciplina delle autorizzazioni e accreditamento delle attività sanitarie e nella programmazione ed organizzazione delle attività stesse.

Per l'attuazione delle succitate Linee guida si provvede nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e comunque senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica.

Roma, 20 aprile 2011

Il Presidente: FITTO

Il segretario: SINISCALCHI

ALLEGATO *A*

LINEE GUIDA PER L'ACCREDITAMENTO DELLE BANCHE DI SANGUE DA CORDONE OMBELICALE

Le Linee guida per l'accreditamento delle Banche di Sangue da cordone ombelicale (SCO) sono definite con Accordo Stato Regioni ai sensi delle disposizioni dell'articolo 6, comma 1 del Decreto legislativo 191/2007, sulla base delle indicazioni all'uopo fornite dal Centro Nazionale Sangue (CNS) e dal Centro Nazionale Trapianti (CNT), per le rispettive competenze. Tali linee guida definiscono gli aspetti organizzativi tecnici ed operativi che caratterizzano le attività proprie delle Banche di SCO, dalla raccolta al rilascio delle unità cordonali per finalità terapeutiche. Tali linee guida tengono in considerazione le indicazioni fornite dagli standard professionali di valenza internazionale (FACT – Netcord, quarta edizione) e dagli standard operativi del Registro IBMDR per gli aspetti relativi alle attività di selezione e rilascio delle unità cordonali in ambito nazionale e internazionale. Tali linee guida potranno essere soggette a revisione, con Accordo in sede di Conferenza Stato Regioni e Province Autonome, in rapporto all'evoluzione delle conoscenze tecnico-scientifiche e delle normative di riferimento su indicazione di CNS e CNT, per i rispettivi ambiti di competenza, in coerenza con le finalità e i principi organizzativi definiti dal Decreto 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale" (ITCBN).

CAMPO DI APPLICAZIONE

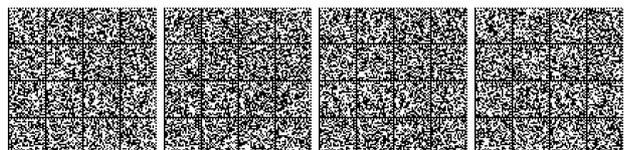
Le presenti linee guida, si applicano alle Banche di SCO pubbliche riconosciute dalle Regioni e Province Autonome di appartenenza ed ai punti nascita collegati alle Banche per lo svolgimento delle attività di raccolta consentite dalla normativa vigente, e per le relative responsabilità, fatto salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di autorizzazione, accreditamento e relativo sistema ispettivo, in capo alle Regioni e Province Autonome,
Le presenti linee guida si applicano a tutte le fasi del processo di bancaggio di SCO raccolto per le finalità definite e consentite dal Decreto 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale" e dal Decreto 18 novembre 2009 "Disposizioni in materia di conservazione di cellule staminali da sangue del cordone ombelicale per uso autologo – dedicato".

1. REQUISITI GENERALI

1.1. La Banca, in coerenza con la legge 21 ottobre 2005 n. 219 e fatte salve le situazioni esistenti, è una articolazione organizzativa del Servizio trasfusionale.
1.2. La Banca, come individuata ai sensi dell'articolo 1, commi 1 e 2, del Decreto 18 novembre 2009 "Istituzione di una rete nazionale di banche per la conservazione di sangue da cordone ombelicale", deve disporre di risorse strutturali, organizzative e tecnologiche, qualitativamente e quantitativamente commisurate a svolgere le attività relative alle tipologie di raccolta consentite dalla normativa vigente.
1.3. L'attività di raccolta dei punti nascita collegati alla Banca deve essere garantita possibilmente senza interruzioni orarie e giornaliere e senza alcuna interferenza con l'assistenza al parto.

1.4. La Banca deve definire gli assetti organizzativi da adottare per garantire la processazione delle unità raccolte e il congelamento delle unità idonee al bancaggio.
1.5. Fatti salvi gli specifici atti di programmazione stabiliti dalle Regioni e Province Autonome, il numero delle Banche sul territorio regionale e nazionale deve essere commisurato ai bisogni del bacino di utenza, nell'ottica della razionalizzazione dell'impiego delle risorse del SSN e della conformità agli standard internazionali, al fine di garantire elevati livelli di qualità e sicurezza. Il soddisfacimento dei bisogni, commisurati al bacino di utenza e alle potenzialità di raccolta, si persegue anche attraverso il potenziamento della rete esistente e lo sviluppo di programmi di raccolta regionali e interregionali.
1.6. Nell'ambito della programmazione regionale e nazionale le Banche concorrono al conseguimento degli obiettivi qualitativi e quantitativi definiti, rappresentati da elevati standard di qualità e sicurezza dei prodotti biologici bancati, dall'incremento delle unità disponibili per trapianto e dall'aumento dell'attività di rilascio.
1.7. Le Banche devono notificare eventi e reazioni avverse gravi connessi con la raccolta, processazione, stoccaggio e trasporto delle CSE con modalità descritte dagli artt. 10 e 11 del Decreto legislativo 25 gennaio 2010, n. 16 e dagli Standard IBMDR.

2. REQUISITI ORGANIZZATIVI

2.1. Il Direttore del Servizio trasfusionale, presso cui insiste la Banca, fatte salve le situazioni di afferenza esistenti, sovrintende alle attività della Banca ed è responsabile della sua organizzazione complessiva.
2.2. Il responsabile della Banca ha in capo la responsabilità dell'organizzazione operativa della Banca stessa; esso è in possesso dei requisiti previsti dalle disposizioni normative vigenti in materia. Ove il responsabile sia un laureato non medico, il Direttore del Servizio trasfusionale, fatte salve le situazioni di afferenza esistenti, individua il medico responsabile degli aspetti clinici relativi alle attività della Banca stessa .
2.3. Deve essere presente un referente del sistema di gestione per la qualità, che deve essere persona diversa dal Responsabile della Banca; qualora la funzione di garanzia della qualità sia ricoperta da persona che opera nella Banca stessa, l'operatività del soggetto deve essere valutata da persona diversa.
2.4. La Banca deve avere una dotazione di personale adeguata al carico di lavoro e dedicata allo svolgimento delle attività gestionali-amministrative, di caratterizzazione, manipolazione, congelamento e conservazione del prodotto biologico, e di selezione e rilascio delle unità cordonali.
2.5. La Banca deve attivare e mantenere una rete integrata con i punti nascita territorialmente afferenti, che abbiano un numero di parti adeguato (di norma > 500/anno) a mantenere nel tempo le competenze del personale addetto alla raccolta, a garanzia della qualità e della sicurezza del prodotto raccolto. La Banca deve inoltre mettere in atto le misure necessarie a garantire la raccolta dedicata.
2.6. Il punto nascita deve avere una sola Banca di riferimento nell'ambito di quelle che compongono la Rete nazionale di banche per la conservazione di SCO.
2.7. Nell'ambito della definizione dei rapporti tra la Banca e i punti nascita regionali ad essa afferenti, devono essere previsti accordi scritti che forniscano l'evidenza degli impegni reciprocamente assunti dalle Direzioni delle Aziende sanitarie/Enti coinvolte e dei termini di recessione degli accordi stessi.
2.8. Nell'ambito della definizione dei rapporti tra la Banca e i punti nascita extra-regionali ad essa afferenti, devono essere previsti accordi scritti che forniscano l'evidenza degli impegni

reciprocamente assunti dalle Regioni oltre che dalle Direzioni delle Aziende Sanitarie/Enti coinvolte e dei termini di recessione degli accordi stessi.

2.9. La Banca monitora l'attività di raccolta, per le finalità consentite, attraverso un set di indicatori definiti sulla base di riferimenti nazionali condivisi. La loro valutazione ad intervalli regolari, coinvolge i Responsabili dei Punti Nascita afferenti.

2.10. La Banca definisce, sulla base di riferimenti nazionali condivisi, lo standard minimo richiesto per ciascun indicatore e i valori critici per la valutazione delle competenze del personale addetto e il mantenimento della attività della raccolta presso il Punto nascita. I criteri e le modalità adottate per la eventuale revoca della raccolta presso i punti nascita devono essere esplicitati negli accordi interaziendali di collaborazione ed alla Struttura Regionale di Coordinamento per le Attività Trasfusionali (SRC).

2.11. Nell'ambito di accordi con enti terzi, fornitori di spazi e attrezzature per la conservazione delle unità cordonali, devono essere definiti anche gli aspetti relativi al trasporto, alla tracciabilità e alla gestione di incidenti che possano mettere a rischio la qualità del prodotto biologico.

2.12. La Banca di SCO deve possedere adeguati collegamenti telematici in grado di facilitare la ricerca di unità compatibili e il collegamento con il Registro Nazionale Donatori di Midollo Osseo (IBMDR) . Tali collegamenti debbono comprendere: telefoni, fax, e-mail, internet.

2.13. La Banca di SCO deve potersi avvalere di un laboratorio di tipizzazione HLA accreditato EFI o ASHI.

3. REQUISITI TECNICI DI PROCESSO

3.1. SELEZIONE E VALUTAZIONE DEL DONATORE

3.1.1. MATERIALE INFORMATIVO E CONSENSO INFORMATO

3.1.1.1. La raccolta di SCO può essere effettuata solo dopo aver ottenuto il consenso informato della madre e ove applicabile di entrambi i genitori, in conformità alle normative vigenti.

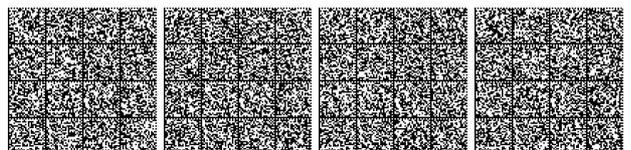
3.1.1.2. Il consenso informato non può essere raccolto durante il travaglio.

3.1.1.3. L'utilizzo dei dati anagrafici e sensibili della coppia e del bambino da parte della Banca, deve avvenire in conformità agli obblighi previsti dalla normativa vigente in materia di tutela dei dati personali.

3.1.1.4. Entrambi i genitori possono esercitare la facoltà di ritirare il consenso alla donazione fino al momento della raccolta, fermo restando che in caso di disaccordo la decisione finale spetta alla madre.

3.1.1.5. Il consenso deve chiaramente esprimere la rinuncia della madre/genitori alla conservazione del SCO ad esclusivo beneficio del neonato in qualsiasi momento della sua vita. (Decreto 3 marzo 2005, Protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti,, articolo 9, comma 4).

3.1.1.6. La Banca deve dare informazione completa e corretta alla madre/coppia, almeno riguardo i seguenti aspetti:

- possibilità di raccolta e conservazione previste in ottemperanza alla normativa vigente;
- procedura di raccolta;
- conservazione di campioni biologici della madre e dell'unità, finalizzata all'esecuzione di test successivi;

- rilascio di informazioni anamnestiche personali e familiari al fine di accertare l'idoneità dell'unità;
- rischi e benefici per la madre e per il bambino correlati alla raccolta;
- impegni della madre/coppia in relazione alla tipologia di raccolta e conservazione;
- possibili impieghi dell'unità raccolta;
- test eseguiti sull'unità di SCO e sui campioni materni (genetici, infettivologici, ecc.) finalizzati alla qualificazione biologica;
- diritto di rifiutare il consenso alla raccolta senza alcun pregiudizio;
- diritto a ricevere informazioni nel caso di risultati delle analisi di laboratorio sui campioni di sangue materno o di SCO che risultino ambigui o positivi.

3.1.1.7. E' fortemente raccomandata l'approvazione del Consenso informato dal Comitato Etico Locale.

3.2. SELEZIONE, VALUTAZIONE E APPROVVIGIONAMENTO

3.2.1. La valutazione della donatrice deve essere effettuata applicando le disposizioni normative vigenti (Decreto 3 marzo 2005 - Protocolli per l'accertamento dell'idoneità del donatore di sangue ed emocomponenti - e successive modificazioni e integrazioni, Decreto legislativo 16/2010, allegato I) e deve prevedere la raccolta dell' anamnesi fisiologica, patologica remota e prossima ed ostetrica della madre e l'anamnesi patologica della famiglia materna. La raccolta di informazioni sullo stato di salute del padre e della famiglia paterna, deve, ove possibile, essere eseguita direttamente attraverso un colloquio riservato con lo stesso padre. In qualunque caso non è possibile procedere alla raccolta dell'unità cordonale in assenza di informazioni relative ad entrambi i genitori e alle rispettive famiglie.

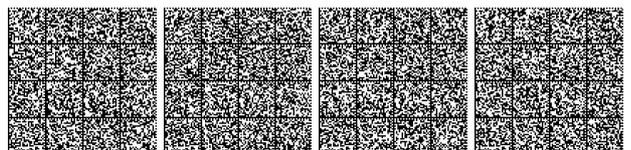
3.2.2. I protocolli e le procedure per la selezione della donatrice sono stabiliti dalla banca, in conformità alle normative vigenti, e condivisi con tutti i punti nascita ad essa afferenti. Per lo svolgimento di questa specifica attività il Punto nascita si avvale delle strutture trasfusionali di riferimento ove presenti. Tale attività è svolta sotto la responsabilità tecnica del responsabile medico della Banca di riferimento.

3.2.3. Devono essere definiti i criteri per agire in deroga alle cause di esclusione dalla raccolta in caso di donazione dedicata; per ogni singolo caso deve essere documentata un'analisi del rischio condivisa dai sanitari responsabili della sicurezza del donatore (madre/neonato), del ricevente e del responsabile della banca.

3.2.4. Per la valutazione dell'idoneità alla donazione della madre/coppia devono essere disponibili informazioni cliniche ed anamnestiche della madre e del padre relative a malattie infettive o comportamenti a rischio per le malattie trasmissibili con il sangue e relative a malattie ereditarie. Tali informazioni devono essere aggiornate e disponibili prima della raccolta.

3.2.5. Devono essere disponibili per la Banca informazioni sullo stato di salute del neonato successive alla nascita atte ad escludere la presenza di eventuali malattie genetiche, da fornire al Centro Trapianti prima del rilascio dell'unità cordonale.

3.3. RACCOLTA

3.3.1. Al fine di garantire la sicurezza della madre e del neonato, le procedure del parto non dovranno essere modificate in funzione del miglioramento dell'esito della raccolta. Il cordone non dovrebbe essere clampato prima dei 60 secondi dalla nascita.

3.3.2. La raccolta viene effettuata solo in condizioni di sicurezza da personale adeguatamente formato per tale attività.

3.3.3. La raccolta del SCO deve essere eseguita secondo procedure e istruzioni operative convalidate e con dispositivi autorizzati allo scopo, in modo da salvaguardare le caratteristiche funzionali e biologiche delle cellule staminali.

3.3.4. Ai fini della raccolta allogenica il tempo di gestazione non deve essere inferiore a 37 settimane. In caso di donazione dedicata, il tempo di gestazione non deve essere inferiore a 34 settimane. In caso di deroga a questo requisito, la raccolta deve essere effettuata in conformità a specifici protocolli operativi definiti dalla Banca in accordo con i Responsabili dei Punti nascita, e deve essere supportata da una adeguata analisi del rischio

3.3.5. Deve essere raccolto un prelievo di sangue materno al momento del parto sul quale devono essere effettuati i test di qualificazione biologica previsti dalla legislazione nazionale attualmente vigente in materia trasfusionale e dal Decreto legislativo16/2010, allegato II.

3.3.6. All'unità raccolta e ai campioni di sangue materno che la accompagnano deve essere associato un codice univoco per garantire l'identificazione e la rintracciabilità del donatore secondo le modalità stabilite dalla normativa vigente.

3.3.7. Deve essere applicata una procedura convalidata per la verifica della corrispondenza tra la madre/neonato e i relativi campioni biologici e la documentazione allegata.

3.3.8. Devono essere applicate procedure operative, dispositivi e tecniche atte a garantire la sterilità del prodotto.

3.3.9. Deve essere garantita la adeguata conservazione delle unità cordonali e dei campioni biologici ad essa associati, mediante apparecchiature refrigeranti a temperatura controllata, sottoposte a periodica taratura e manutenzione preventiva. La temperatura di esercizio delle suddette apparecchiature deve essere registrata in continuo e documentata. Qualora il punto nascita non disponga di un'attrezzatura rispondente ai suddetti requisiti deve immediatamente provvedere al trasferimento delle unità cordonali presso la Banca di riferimento o, in alternativa, attivare sinergie collaborative all'interno dell'Azienda sanitaria in cui opera, finalizzate alla soddisfazione dei requisiti stessi.

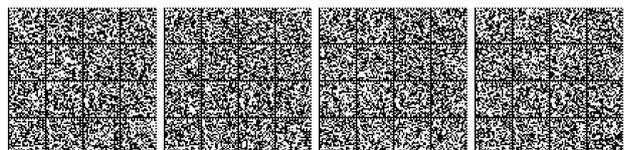
3.3.10. Deve essere registrata e conservata un'accurata descrizione di qualunque evento avverso si sia verificato durante o immediatamente dopo la raccolta e ad essa riconducibile.

3.4. TRASPORTO DELL'UNITA' NON CRIOPRESERVATA

3.4.1. Le unità di SCO devono essere confezionate e trasportate in modo da ridurre il rischio di contaminazione e mantenere le caratteristiche e le funzioni biologiche delle cellule stesse, in accordo con le norme applicabili.

3.4.2. Le cellule e i campioni di sangue materno che accompagnano l'unità devono essere trasportati in contenitori idonei al trasporto di materiali biologici come da disposizioni normative vigenti.

3.4.3. Durante il trasporto è necessario che la temperatura sia monitorata per tutto il tragitto o che vengano adottate misure convalidate per mantenere la temperatura entro i range previsti dalla normativa vigente.

3.4.4. I mezzi di trasporto devono essere scelti in modo tale da salvaguardare l'integrità dell'unità stessa nonché la salute e la sicurezza degli addetti al trasporto.

3.4.5. L'unità ad uso allogenico deve essere trasferita alla Banca in tempi che consentano l'inizio del congelamento entro 48 ore dalla raccolta. Per le unità ad uso dedicato l'intervallo di tempo può essere esteso fino ad un massimo di 72 ore. Nei casi in cui l'unità (unrelated/dedicata) giunga alla Banca in un tempo per il quale non è possibile iniziare la procedura di congelamento entro le 48 ore, la Banca può accettare l'unità in deroga allo standard, e comunque non oltre le 72 ore, previa valutazione dei parametri di vitalità mediante metodiche non routinarie, in grado di valutare alterazioni cellulari, il cui esito deve essere compreso in un range di accettabilità definito e dichiarato dalla banca e opportunamente convalidato. In tali casi viene comunque rilevata e documentata la non conformità che ha portato al ritardo del congelamento.

3.5. ACCETTAZIONE

3.5.1. Al ricevimento dell'unità cordonale devono essere verificate e registrate le condizioni di trasporto e di imballaggio, l'etichettatura, i campioni e la documentazione di accompagnamento.

3.5.2. La sacca contenente l'unità cordonale deve essere ispezionata per valutarne l'integrità.

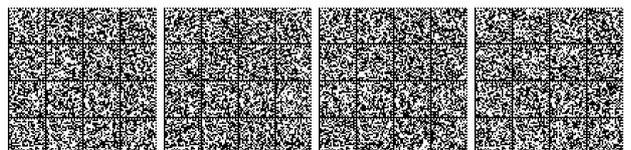
3.5.3. Devono essere effettuate tutte le registrazioni relative allo scopo per cui le cellule sono state raccolte, all'identità, alla documentazione anamnestica e al consenso del donatore.

3.5.4. Tutte le attività devono essere svolte in conformità a specifiche procedure operative.

3.6. CARATTERIZZAZIONE DELL'UNITA' DI SCO AI FINI DELL'IDONEITA' AL TRAPIANTO

3.6.1. La caratterizzazione dell'unità deve essere descritta in una specifica procedura operativa, che distingua gli esami minimi che devono essere effettuati al momento del bancaggio e quelli da effettuare anche in un momento successivo a completamento della caratterizzazione (Tab. 1).

Tabella 1. Parametri e test per l'idoneità e la caratterizzazione

	Allogenica (unrelated)		**Dedicata (related)**	
CB	Prima della crioconservazione	Completamento caratterizzazione	Prima della crioconservazione	Completamento caratterizzazione
Volume	X		X	
Conteggio TNC	X		X	
*CBC (formula + PLT)	X		X	
Conteggio Eritroblasti	X		X	
Conteggio CD34	X		X	
Vitalità e/o CD34 vitali e/o CFU	X		X	
Emocoltura (batteri aerobi, anaerobi e funghi	X		X	

Gruppo AB0 Rh	X		X	
HLA-A,B, e DRB1	X		X	
Emoglobinopatie	X**	X**	X**	X**
Mamma				
HBsAg	X		X	
Anti-HCV	X		X	
Anti-HIV 1 e 2	X		X	
Anti HBc	X#	X#	X#	X#
Sifilide	X		X	
HBV DNA, HCV RNA, HIV RNA	X		X	
HTLV 1 e 2		X		X
CMV		X		X
ALTRO***		X		X

* Test facoltativo ma fortemente raccomandato.
**Lo screening per le emoglobinopatie può essere eseguito al bancaggio o in una fase successiva ma comunque prima del rilascio.
La determinazione dell' anti-HBc può essere effettuata al bancaggio o in una fase successiva ma comunque prima del rilascio.
***EBV o altri test richiesti dal Centro Trapianti.

3.6.2. Gli esami per la qualificazione biologica (marcatori di infettività) delle unità di SCO devono essere effettuati presso laboratori accreditati ai sensi della normativa vigente.
3.6.3. La tipizzazione HLA deve essere eseguita presso laboratori accreditati in conformità agli standard EFI o ASHI.
3.6.4. La tipizzazione HLA deve prevedere la determinazione con tecniche di biologia molecolare dei loci HLA A,B a bassa risoluzione e DRB1 auspicabilmente ad alta risoluzione.
3.6.5. Per tutti i parametri e i test misurabili devono essere definiti i range di accettabilità in rapporto alle metodiche utilizzate.
3.6.6. In nessun caso è possibile richiedere l'esecuzione di test aggiuntivi sul bambino dopo la raccolta.

3.7. MANIPOLAZIONE

3.7.1. L'ambiente dove si effettua la manipolazione delle cellule staminali deve essere conforme a quanto previsto dal Decreto legislativo 16/2010, articolo 8, paragrafo D 3.
3.7.2. Le unità di SCO devono essere manipolate in conformità a procedure operative convalidate. La convalida delle procedure può basarsi su dati di studi eseguiti dalla Banca stessa, su dati di studi pubblicati, sulla valutazione retrospettiva dei risultati clinici relativi alle unità cordonali rilasciate dalla Banca stessa.
3.7.3. Le procedure e la loro convalida devono essere documentate e deve esserci evidenza della loro applicazione.
3.7.4. Prima di ogni modifica significativa della procedura di lavorazione, questa deve essere convalidata e le relative modifiche devono essere documentate.

3.7.5. La riduzione di volume mediante deplezione degli eritrociti e/o del plasma è fortemente raccomandata. In caso di altre manipolazioni, queste devono essere introdotte mediante specifiche procedure operative, opportunamente convalidate in relazione alla valutazione del rischio di perdita cellulare che potrebbero comportare.

3.7.6. Deve essere prevista una specifica procedura per la quarantena delle unità che non hanno completato la qualificazione biologica o positive ai marcatori infettivologici.

3.7.7. Deve essere disponibile una procedura operativa per impedire la contaminazione di altre unità, dell'ambiente in cui avviene la lavorazione e del personale.

3.7.8. Deve essere descritta la modalità operativa per la manipolazione delle cellule da scartare.

3.7.9. Per le apparecchiature utilizzate per manipolare, analizzare, criopreservare e conservare le cellule devono essere predisposti ed applicati specifici piani di manutenzione preventiva e correttiva comprendenti, ove applicabile, tarature e calibrazioni.

3.7.10. I reagenti e i dispositivi utilizzati devono essere conservati rispettando le specifiche indicazioni fornite per la conservazione. Tutti i reagenti che entrano in contatto con le cellule devono essere sterili.

3.7.11. Per ciascuna unità bancata devono essere conservati campioni di sangue/siero e di acidi nucleici dell'unità e della madre per eventuali test aggiuntivi.

3.7.12. Devono essere definiti in apposita procedura i valori di riferimento di volume e cellularità, in base alla tipologia di donazione, per l'accettazione e il bancaggio dell'unità. Le unità di SCO criopreservate devono contenere un numero di TNC $\geq$ 1000 x 10^6 nel caso di unità unrelated, $\geq$ 800 x 10^6 nel caso di unità unrelated provenienti da minoranze etniche, nessun limite di cellularità viene indicato per le unità ad uso dedicato. L'unità di SCO per finalità unrelated deve risultare negativa al controllo microbiologico per aerobi, anaerobi e miceti patogeni. Nel caso di unità related con coltura positiva, deve essere disponibile l'identificazione del patogeno e il relativo antibiogramma.

3.7.13. Le condizioni di accettabilità del prodotto durante le fasi di manipolazione, stabilite in deroga ai requisiti previsti dalla normativa vigente e dagli standard definiti, devono essere sostenute da una documentata analisi del rischio, e sono sotto la responsabilità del responsabile della Banca.

3.8. CRIOPRESERVAZIONE E STOCCAGGIO

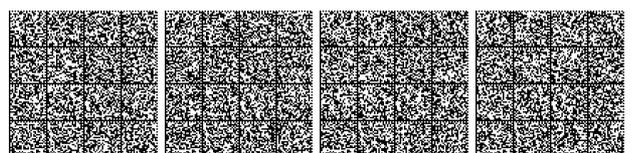
3.8.1. Le unità di SCO devono iniziare la procedura di congelamento entro 48 ore dalla raccolta in caso di unità unrelated, oltre questo intervallo di tempo è necessario effettuare una valutazione dei parametri di vitalità. Tale termine è fissato a 72 ore in caso di unità dedicate.

3.8.2. Le unità di SCO devono essere criopreservate mediante congelatore a discesa controllata della temperatura, secondo una specifica procedura operativa.

3.8.3. La documentazione relativa alla curva di congelamento di ogni unità deve essere conservata, in conformità alle disposizioni normative vigenti

3.8.4. I protocolli di criopreservazione devono specificare la sostanza crioprotettiva utilizzata e la sua concentrazione finale.

3.8.5. Le unità di SCO congelate devono essere conservate ad una temperatura non superiore a –150 C° .

3.8.6. Devono essere predisposte procedure operative per minimizzare il rischio di cross-contaminazione.

3.8.7. Deve essere disponibile uno strumento per il controllo dell'inventario in grado di indicare l'ubicazione di ogni unità di SCO, nonché dei relativi campioni di riferimento.

3.8.8. Deve essere minimizzato il rischio che le unità congelate subiscano variazioni di temperatura durante la loro conservazione.

3.8.9. I contenitori di stoccaggio in azoto liquido devono avere un dispositivo che garantisca il controllo del livello di azoto e devono essere dotati di un sistema per il monitoraggio della temperatura; in caso di conservazione in vapori di azoto deve essere previsto un monitoraggio continuo della temperatura.

3.8.10. I dispositivi di allarme devono essere dotati di sistemi di segnalazione visivi e sonori e garantire il funzionamento 24 ore al giorno, nonché la possibilità di rilevazione a distanza dei segnali di allarme.

3.9. ESPOSIZIONE DELLE UNITA' AL REGISTRO

3.9.1. Le caratteristiche delle unità che risultano idonee al bancaggio vengono rese disponibili per il Registro IBMDR attraverso modalità di trasmissione informatica stabilite da ogni singola Banca secondo le procedure definite dal Registro stesso.

3.9.2. E' definito il set minimo di dati, che ogni banca deve obbligatoriamente trasmettere per inserire l'unità nell'inventario nazionale e per rendere disponibile l'unità per la selezione da parte dei Centri Trapianto.

3.9.3. Per quanto riguarda le procedure di selezione delle unità cordonali si rimanda agli Standard di funzionamento IBMDR.

3.10. RILASCIO

3.10.1. Le attività di rilascio delle unità di SCO devono essere regolamentate mediante una specifica procedura operativa, in conformità agli standard IBMDR e WMDA.

3.10.2. Deve essere operativo un sistema per garantire che non siano rilasciate unità che non hanno completato tutto l'iter di qualificazione prescritto dalle normative vigenti.

3.10.3. Prima del rilascio di una unità devono essere obbligatoriamente effettuati, su un campione direttamente collegato alla sacca criopreservata ("attached") i seguenti controlli di qualità: vitalità, tipizzazione HLA dell'unità per confermare la precedente tipizzazione (almeno A, B e DRB1* LR), CFU, conteggio delle TNC e CD34 (facoltativo ma fortemente raccomandato), controllo dell'identità dell'unità e conferma abbinamento madre/unità attraverso lo studio della segregazione dell'aplotipo materno o altra metodologia opportunamente definita nelle procedure operative della banca.

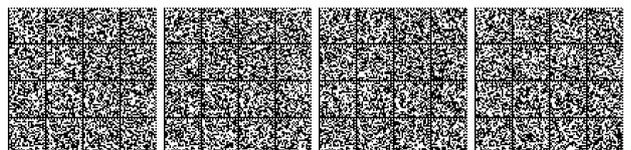
3.10.4. In ogni caso l'unità non potrà essere rilasciata in assenza della ripetizione della tipizzazione HLA e della conferma dell'identità.

3.10.5. Ciascuna banca deve definire e documentare le metodiche utilizzate, i range di accettabilità applicati e la data di effettuazione dei controlli di qualità.

3.10.6. In assenza di campioni direttamente collegati alla sacca criopreservata la banca deve darne comunicazione al Centro Trapianti specificando la tipologia di campione disponibile.

3.10.7. In assenza di campioni paralleli per l'esecuzione dei controlli di qualità la banca deve darne comunicazione al Centro Trapianti, che ha la facoltà di decidere se accettare ugualmente l'unità.

3.10.8. I controlli di qualità hanno validità per 12 mesi; entro tale data possono non essere ripetuti a meno di esplicita richiesta da parte del Centro Trapianti.

3.10.9. Devono essere definiti specifici protocolli operativi in caso di rilascio di unità per uso dedicato e autologo in funzione delle finalità terapeutiche per cui tali unità sono state conservate.

3.10.10. Prima del rilascio devono essere disponibili gli esiti di tutti i test per la caratterizzazione e il CQ dell'unità e le informazioni sullo stato di salute del neonato. L'assenza di queste informazioni deve essere comunicata al Centro Trapianto, che ha la facoltà di decidere se accettare l'unità.

3.10.11. Dopo il trapianto allogenico di cellule emopoietiche cordonali, la Banca deve documentare il follow-up del paziente con particolare riguardo al tempo di attecchimento , alla valutazione della sopravvivenza ogni 12 mesi, alla analisi del chimerismo ed alla incidenza della GVHD acuta e cronica.

3.11. TRASPORTO

3.11.1. Le procedure per il trasporto delle unità di SCO criopreservate devono essere definite in modo tale da proteggere l'integrità delle unità e preservare le proprietà biologiche del prodotto, nonché proteggere la salute e la sicurezza del personale che effettua il trasporto.

3.11.2. Il tempo necessario per il trasporto tra la Banca e il Centro Trapianti deve essere ridotto al minimo e deve essere predisposto un piano di trasporto alternativo in caso di emergenza.

3.11.3. Le unità criopreservate ad una temperatura non superiore a -150 °C devono essere trasportate in un "dry shipper" raffreddato con azoto liquido e convalidato per mantenere la temperatura desiderata per almeno 48 ore dopo l'ora prevista di arrivo dell'unità.

3.11.4. Il "dry shipper" deve essere dotato di un dispositivo per il monitoraggio della temperatura durante il trasporto.

3.12. ETICHETTATURA

3.12.1. Le operazioni di etichettatura delle cellule cordonali devono essere effettuate in modo da prevenire errori di identificazione.

3.12.2. Etichette d'identificazione devono essere previste per il contenitore primario e secondario e per il contenitore di trasporto delle cellule allo stato fresco e congelato.

3.12.3. Ad ogni unità deve essere assegnato un codice identificativo univoco, lo stesso codice deve contrassegnare i campioni di riferimento dell'unità.

3.12.4. Deve essere previsto un sistema di etichettatura per il prodotto nelle fasi del processo di raccolta, di manipolazione, di congelamento e di rilascio (etichetta parziale e finale).

3.12.5. Il contenuto minimo di ciascuna etichetta e le informazioni che devono essere riportate nella documentazione di accompagnamento sono definiti dal decreto legislativo 16/2010 e dagli standard FACT-NETCORD.

11A06077

INTESA 20 aprile 2011.

Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante «Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+». (Rep. Atti n. 79/CSR del 20 aprile 2011).

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nell'odierna seduta del 20 aprile 2011:

Visto l'art. 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, che prevede la possibilità per il Governo di promuovere, in sede di Conferenza Stato-Regioni o di Conferenza Unificata, la stipula di intese dirette a favorire l'armonizzazione delle rispettive legislazioni o il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni;

Vista la nota pervenuta in data 11 marzo 2011, con la quale il Ministero della salute ha inviato, ai fini del perfezionamento di una apposita intesa in sede di Conferenza Stato-Regioni, un documento recante «Progetto Trapianti di organi solidi in pazienti HIV+»;

Vista la lettera in data 16 marzo 2011, con la quale il documento di cui trattasi è stato diramato alle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano;

Considerato che, nel corso della riunione tecnica svoltasi il 29 marzo 2011, i rappresentanti delle Amministrazioni centrali interessate e quelli delle Regioni e Province autonome hanno concordato alcune modifiche da apportare al testo dell'intesa di cui trattasi;

Vista la definitiva stesura della proposta di intesa in oggetto, che recepisce le modifiche concordate nel corso della predetta riunione tecnica, pervenuta dal Ministero della salute con nota del 30 marzo 2011 e diramata alle Regioni e Province autonome in pari data;

Acquisito, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo e delle Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulla proposta di intesa in oggetto;

Sancisce intesa

tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano nei termini di seguito riportati:

Considerati:

l'art. 1 della legge n. 135 del 5 giugno 1990 – Programma di interventi urgenti per la prevenzione e la lotta contro l'AIDS – che assegna alla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS compiti di studio, consulenza e proposta nell'ambito del piano di interventi diretto a contrastare la diffusione delle infezioni da HIV;

la legge n. 3 del 18 ottobre 2001 che, nel novellare l'art. 117 della Costituzione, annovera la «tutela della salute» tra le materie di potestà legislativa concorrente;

il decreto del Presidente della Repubblica del 7 aprile 2006, recante il Piano sanitario nazionale 2006-2008, che fissa gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute, conseguibili nel rispetto dell'Accordo sancito in Conferenza Stato-Regioni l'8 agosto 2001 (Rep. Atti n. 1285), come integrato dalle leggi finanziarie per gli anni successivi e nei limiti e in coerenza dei programmati livelli di assistenza,

l'obiettivo 5.8 del richiamato Piano sanitario nazionale, relativo al controllo delle malattie diffusive, e in attuazione degli obiettivi adottati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS);

la legge 1° aprile 1999, n. 91 recante «Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti»;

che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da HIV presenta una complessità tale che rende indispensabile il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre- e post- trapianto, al fine di garantire la massima sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori sanitari;

che il progetto, avviato nel 2002, ha concluso la fase sperimentale nel 2009, assumendo carattere di procedura assistenziale, il cui coordinamento è stato affidato al Centro nazionale trapianti e che sono stati, pertanto, redatti protocolli nazionali aggiornati;

che la Commissione Nazionale AIDS (CNA) e il Centro nazionale trapiani (CNT) hanno approvato il documento «Progetto trapianti di organi solidi in pazienti HIV+»;

Si conviene

sul documento recante «Progetto trapianti di organi solidi in pazienti HIV+», Allegato sub *A)*, parte integrante del presente atto, i cui contenuti saranno periodicamente aggiornati alla luce delle conoscenze tecnico-scientifiche disponibili.

Roma, 20 aprile 2011

Il Presidente: Fitto

Il segretario: Siniscalchi

Allegato A

PROGETTO TRAPIANTI DI ORGANI SOLIDI IN PAZIENTI HIV +

ALL. 1

Programma Nazionale

Il trapianto di rene, rene-pancreas, cuore e polmone nei soggetti con infezione da HIV

- **Protocollo per la selezione, il trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed il monitoraggio post-trapianto**
- **Criteri di idoneità dei Centri Trapianti**

Protocollo definitivo – operativo dal 14 ottobre 2009

I. Caratteristiche del Programma:

Trapianto d'organo in pazienti con infezione da HIV.

A) Criteri di arruolamento in lista d'attesa

L'iscrizione di un paziente sieropositivo per HIV deve essere comunicata al CRT di afferenza e da questi contestualmente al CNT. Ogni paziente può essere iscritto in un solo Centro Trapianto sul territorio nazionale.

B) Unità di monitoraggio

Centro Nazionale Trapianti.

C) Requisiti dei Centri Trapianto autorizzati ad eseguire trapianti d'organo in soggetti con infezione da HIV

Il Centro trapianti, unitamente a quanto previsto dal punto B), comma 2 e dal punto G), comma 1 dell'accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui

requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti e sugli standard minimi di cui all'art. 16 della legge 91/99, deve garantire:

1. Esistenza nella stessa unità ospedaliera e/o collaborazione con una Divisione di Malattie Infettive in ambito metropolitano dotata di reparto di degenza ordinaria e di Day Hospital, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti.

2. La Clinica/Divisione di Malattie Infettive dovrà certificare di sottoporre, al momento della rilevazione, a terapia antiretrovirale un numero non inferiore a 400 pazienti/anno in follow-up attivo. Tale requisito garantisce la necessaria esperienza di *management* clinico dei pazienti.

3. Esistenza e/o collaborazione, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti, con un servizio di Microbiologia e Virologia che, unitamente alle indagine batteriologiche, virologiche, micologiche e parassitologiche, indispensabili per una corretta gestione dei pazienti immunocompromessi, assicuri l'esecuzione di:

    - Test per la determinazione della Viremia plasmatica di HIV
    - Test genotipico delle mutazioni di resistenza di HIV
    - Viremia quantitativa di HCV e HBV
    - Ricerca di resistenza per i farmaci anti-HBV

4. Il Centro trapianti deve inoltre provvedere all'addestramento del personale sulla scrupolosa adozione delle precauzioni universali, sulla possibilità di introdurre in uso presidi di sicurezza nonché garantire la disponibilità dei farmaci necessari alla corretta applicazione della profilassi post-esposizione (PPE) per gli operatori sanitari secondo i protocolli nazionali attualmente vigenti.

Il paziente trapiantato afferirà al Centro Trapianti per tutte le problematiche cliniche pre-, peri- e post-trapianto. Il reparto di Malattie Infettive presso il Centro Trapianti, si prenderà cura della gestione delle problematiche specifiche nella fase peri-trapianto mentre per quanto riguarda il follow-up il paziente verrà riaffidato al Centro che lo ha segnalato e dal quale verrà seguito, sempre con il coordinamento del Centro Trapianti. Va sottolineato infatti che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da HIV presenta una complessità tale che rende indispensabile, al fine di garantire la massima sicurezza sia per

i pazienti che per gli operatori sanitari, il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro Trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre- e post-trapianto.

D) Centri trapianto partecipanti

Tutti i Centri Trapianto autorizzati dal CNT, sulla base del possesso degli specifici requisiti previsti dal presente protocollo.

E) Selezione dei pazienti

Tutti i potenziali candidati saranno valutati presso i Centri partecipanti al programma ed i loro dati verranno inseriti in un apposito data-base, indipendentemente dalla valutazione finale. Si raccomanda che i Centri Trapianto procedano in prima istanza alla verifica preliminare della sussistenza dei criteri aggiuntivi previsti dal presente protocollo, prima della effettuazione degli accertamenti comunque previsti dal protocollo del Centro Trapianti. I pazienti con caratteristiche rispondenti ai criteri di inclusione proposti verranno inseriti nelle liste d'attesa, secondo le modalità già in essere per i pazienti senza infezione da HIV.

I criteri di inclusione proposti comprendono, oltre a quelli generali per il trapianto vigenti presso i singoli centri, anche alcuni specifici, relativi all'infezione da HIV.

F) Criteri aggiuntivi di inclusione

- Infezione da HIV documentata
- Capacità di fornire/acquisire il Consenso informato
- Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente ≥ 200/mmc.
- Pazienti in terapia antiretrovirale, con conta dei linfociti CD4+ ≥200/mmc, stabile da almeno 6 mesi e HIV-1- RNA *undetectable* al momento dell'inclusione in lista
- *Compliance* al trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata.

I pazienti verranno monitorati, a cura del centro che ha in carico il paziente, per CD4 e HIV-RNA con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa. I risultati andranno inviati tempestivamente al Centro Trapianti.

La perdita di uno o più criteri di inclusione determina uscita temporanea dalla lista fino al recupero di validità di tutti i criteri di inclusione.

G) Criteri di esclusione

1. Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione
2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Infezioni da *Mycobacterium abscessus, etc.*)
3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale
4. Storia di neoplasia (eccezion fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con disease-free documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da uno specialista oncologo)

II. Procedure del programma

A) Valutazione infettivologica pre-trapianto dei candidati

Con riferimento alla situazione immunologica nei confronti dei patogeni di seguito elencati, sarebbe auspicabile disporre di dati, raccolti nelle fasi precoci dell'infezione da HIV.

1. Marker HBV* e HCV* (se HBsAg positivi determinazione HBV-DNA serico, genotipo, ricerca resistenze verso farmaci antivirali anti-HBV, HDV-Ab e HDV-Ag; se anti-HCV positivi determinazione HCV-RNA quantitativo con genotipo)
2. Sierologia toxoplasmosi *
3. Sierologia virus erpetici: HCMV*, HSV, VZV, EBV*, HHV-6, HHV-8. Si raccomanda la determinazione della viremia con PCR, nei casi si sieropositività a HHV-6 e HHV-8

4. Intradermoreazione con 5 unità di PPD (da considerarsi positiva se diametro >= 5 mm). In alternativa è possibile effettuare test che misurano la produzione di interferone gamma dopo stimolazione con antigeni specifici di *M. Tubercolosis* (quantiferon-TB Gold Test e T-SPOT TB). Il riscontro di positività all'intradermoreazione tubercolinica o a quantiferon o T-SPOT TB, impone una accurata valutazione del paziente con indagini cliniche, strumentali nonché microbiologiche su escreato, urine, feci e sangue mirate alla ricerca di micobatteri. La tubercolosi attiva controindica il trapianto di qualunque organo. I pazienti per i quali venga esclusa la presenza di malattia tubercolare in atto devono essere trattati con Isoniazide (300 mg/die) in associazione a vitamina B6 per 6 mesi a partire dalla 30° giornata post-trapianto. Ciò appare nella sua reale importanza se si considera la difficoltà che pone la terapia antitubercolare nel post-trapianto a causa delle interferenze farmacologiche tra rifampicina e farmaci immunosoppressori e anti-retrovirali

5. Sierologia per la Lue. Tutti i pazienti che presentano una positività delle indagini sierologiche per la lue devono essere sottoposti a rachicentesi, se compatibile con le condizioni dell'assetto coagulativo, per la determinazione di FTA-ABS sul liquor. Pazienti che non abbiano mai ricevuto trattamento specifico o che presentino positività di FTA-ABS sul liquor devono ricevere adeguato trattamento pre-trapianto (Penicillina G 12 milioni di unità/die e.v. per 10 giorni o Ceftriaxone 1 gr/die per 14 giorni)

6. Tampone nasale e ascellare o inguinale per ricerca *Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)#*. Se colonizzati a livello nasale verranno sottoposti ad un trattamento di "decolonizzazione" con un unguento a base di mupirocina 2% (2 applicazioni al di per 5 giorni); se colonizzati a livello cutaneo verranno sottoposti a bagni quotidiani per 10 giorni con sapone a base di clorexidina; al termine della terapia verranno ripetuti tamponi di controllo

7. Esame coproparassitologico

8. Coprocoltura # + tampone rettale per ricerca enterococchi vancomicino-resistenti

9. Urinocoltura #

10. Ecotomografia addominale

11. Ortopantomografia con bonifica di eventuali foci dentari

12. Altri esami batteriologici solo su indicazione clinica

13. Visite ed esami specialistici preventivi in funzione dei dati anamnestici e della visita clinica (visita oncologica, urologica, ginecologica, etc....)

* tali determinazioni vanno ripetute ogni 2 mesi nei pazienti sieronegativi

da ripetere al momento del trapianto

B) Vaccinazioni

- Vaccinazione antipneumococcica
- Vaccinazione antinfluenzale
- Vaccinazione anti epatite B (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale o vaccinale)
- Vaccinazione anti epatite A (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale o vaccinale)

C) Profilassi antibatterica peri-operatoria

Verranno utilizzati gli schemi di profilassi antibatterica in uso presso ciascun centro.

D) Profilassi anti-infettive o protocolli di sorveglianza da attuarsi nel periodo post-operatorio

L'instaurazione di regimi profilattici anti-infettivi da protrarsi anche per lungo tempo dopo il trapianto, costituisce ormai una consuetudine in numerosi centri soprattutto statunitensi. É infatti dimostrato che la somministrazione di cotrimoxazolo a basso dosaggio é in grado di prevenire la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* così come basse dosi di acyclovir cancellano di fatto il problema delle infezioni muco-cutanee da virus dell'herpes simplex. Il crescente problema di contenimento dei costi e la tossicità legata all'assunzione cronica di terapie multifarmacologiche impone peraltro una rivisitazione di tale approccio.

1. *HSV-1, HSV-2*. In presenza di immunità da pregressa infezione nel ricevente, non si ritiene utile la profilassi delle infezioni da HSV alla luce della semplicità di trattamento (Acyclovir 400 mg b.i.d. per 10 giorni) delle manifestazioni cliniche in caso di riattivazione. Qualora il ricevente risultasse anti-HSV-1 o anti-HSV-2 negativo allo screening pre-trapianto e ricevesse un organo

da donatore positivo per gli anticorpi anti-HSV 1 o 2 rispettivamente, deve essere intrapresa profilassi con acyclovir 400 mg ogni 12 ore da proseguire almeno per i primi 3 mesi post-trapianto con attento monitoraggio clinico e virologico.

2. *Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondi.* Nonostante la bassa incidenza dell'infezione da *Pneumocystis jiroveci* nel trapianto di rene, l'entità dell'immunosoppressione, indotta farmacologicamente nel corso dei primi mesi post-trapianto, suggerisce di adottare una profilassi primaria sistematica in tutti i pazienti mediante l'impiego di cotrimoxazolo (160 mg di TMP) a giorni alterni in associazione ad acido folico nel corso dei primi 6 mesi post-trapianto. In pazienti che presentino al 6° mese livelli di CD4 ≤ 200/mmc la profilassi andrà proseguita come raccomandato dalle linee guida. Tale profilassi risulta inoltre efficace anche nel prevenire la toxoplasmosi.

3. *Infezione da citomegalovirus umano (HCMV).* Del tutto contrastanti sono i risultati di studi clinici randomizzati tesi a valutare il ruolo della somministrazione profilattica di acyclovir, ganciclovir, foscarnet o di immunoglobuline "iperimmuni" anti-HCMV. Non si ritiene pertanto di raccomandare alcun regime profilattico ma di effettuare una sorveglianza virologica nel corso dei primi 3 mesi post-trapianto sulla base della quale impostare la terapia pre-sintomatica. Va aggiunto che in tal modo é inoltre possibile prevenire l'emergenza di ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir e/o al foscarnet, che classicamente si accompagna a trattamenti antivirali protratti nel tempo. É infatti noto che le attuali strategie profilattiche dell'infezione da HCMV in molti centri di trapianto prevedono la somministrazione di ganciclovir per via venosa o valganciclovir per via orale per tempi che si protraggono per 100-200 giorni dopo il trapianto. Si raccomanda pertanto il controllo settimanale di antigenemia pp65 o preferibilmente di HCMV-DNA nel sangue periferico nel corso delle prime 12 settimane post-trapianto. Successivamente controlli mensili o su indicazione clinica. La terapia pre-sintomatica anti-citomegalovirus andrà effettuata con ganciclovir (5 mg/kg b.i.d. e.v.) o valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore (posologia da correggere in caso di insufficienza renale) per almeno 14 giorni o sino alla negativizzazione dell'antigenemia o della DNAemia utilizzando valori soglia da concordare in base alla tipologia e performance dei test erogati dai singoli laboratori (il CNT è a disposizione per fornire specifica consulenza per individuare la migliore strategia da seguire nei singoli centri). La terapia con ganciclovir o valganciclovir andrà somministrata alle medesime dosi in

presenza di infezione sintomatica. In caso di persistenza di livelli elevati di antigenemia o di DNAemia o di incremento dell'antigenemia in associazione a positività della viremia va fortemente sospettata la presenza di infezione sostenuta da ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir ed è quindi opportuno, effettuare le indagini virologiche per l'individuazione di eventuali mutanti resistenti e provvedere all'instaurazione di terapia con foscarnet (90 mg/kg b.i.d.). Per la frequente coesistenza di resistenza sia a ganciclovir che a cidofovir, tale farmaco andrà impiegato solo dopo che ne sia stata documentata la sensibilità. Cidofovir andrà somministrato insieme a probenecid, seguendo lo schema convenzionale di somministrazione (2 somministrazioni da 5 mg/kg a distanza di una settimana, seguite da 5 mg/kg ogni due settimane), sino a negativizzazione del parametro virologico monitorizzato.

4. *EBV.* I pazienti verranno sottoposti, con cadenza trimestrale, a prelievo ematico per la determinazione quantitativa con metodica PCR del DNA di EBV.

5. *HHV-6.* I pazienti verranno sottoposti, con cadenza settimanale per i primi 3 mesi post-trapianto, a prelievo ematico per la determinazione qualitativa con metodica PCR del DNA di HHV-6.

6. HHV-8. *I pazienti verranno controllati dopo il trapianto con cadenza mensile per la ricerca di lesioni compatibili con sarcoma di Kaposi. In tale occasione a tutti i pazienti verrà effettuato un prelievo ematico per la determinazione con metodica PCR del DNA di HHV-8; ai pazienti che presentino lesioni verrà effettuata inoltre una biopsia cutanea per indagini istopatologiche e per la ricerca di HHV-8 su tessuto.*

7. Micosi profonde. *Non si consiglia alcun regime profilattico. Si raccomanda il monitoraggio settimanale del galattomannano di Aspergillus e l'individuazione dei pazienti a rischio aumentato di micosi invasiva da trattare con approccio pre-sintomatico. Si raccomanda la sorveglianza delle infezioni da Candida, con particolare riguardo all'esofagite.*

E) Trattamento immunosopressivo e del rigetto acuto e cronico

E' noto che la replicazione del virus HIV risulta preferenziale in cellule attivate. Agendo come inibitori dell'attivazione mediata da IL-2, Ciclosporina, Tacrolimus (FK506 o TAC) e Micofenolato Mofetil (MMF) risultano esercitare anche indirettamente una azione anti-HIV.

La terapia immunosoppressiva verterà sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori regolarmente utilizzati nei protocolli terapeutici (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, rapamicina, everolimus, steroidi). Si sconsiglia, se possibile, l'impiego protratto di steroidi.

Il dosaggio degli immunosoppressori verrà adeguato sulla base delle interazioni con la terapia antiretrovirale proposta. Va infatti segnalato che esistono interazioni farmacologiche che condizionano livelli subterapeutici degli antiretrovirali o degli immunosoppressori. Anche il paziente HIV+ dovrà quindi sottoporsi a determinazioni plasmatiche di Ciclosporina A, Tacrolimus, Rapamicina, etc. ed ai relativi aggiustamenti posologici. I livelli ematici dei farmaci verranno monitorati quotidianamente dopo l'inizio della HAART. Cambiamenti nella terapia antiretrovirale dovranno comportare una revisione dei dosaggi dei farmaci immunosospressori. Le esperienze preliminari documentano che con l'impiego degli inibitori delle proteasi (PI) si osserva una significativa interferenza con il tacrolimus che è stato somministrato alla dose di 1 mg/settimana. Alla luce della già complessa interazione tra PI e tacrolimus, l'uso di azoli antifungini e di rapamicina viene scoraggiato. Meno pronunciate sono le interferenze tra tacrolimus ed inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) anche se le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus vengono negativamente influenzate dalla concomitante somministrazione di efavirenz.

Il trattamento degli episodi di rigetto verrà effettuato secondo gli schemi convenzionali.

F) Trattamento antiretrovirale

I regimi da utilizzare e le indicazioni sul comportamento in caso di tossicità o inefficacia sono quelli consigliati dalle linee guida internazionali.

La terapia antiretrovirale sarà sospesa per il tempo necessario alle procedure chirurgiche, ma deve essere ripresa il più precocemente possibile, se possibile in 7 giornata post-trapianto.

G) Terapia di infezioni da virus epatitici (HBV e HCV)

Per ciò che attiene la gestione di eventuali co-infezioni da virus epatitici valgono le raccomandazioni diagnostico-terapeutiche previste per i soggetti anti-HIV negativi.

H) Controlli post operatori

- Controllo delle sottopopolazioni linfocitarie: determinazioni quindicinali nel primo mese post trapianto, in seguito determinazioni mensili
- Controllo HIV RNA: determinazioni mensili
- I restanti controlli, incluse le determinazioni dei livelli ematici dei farmaci immunosoppressori si svolgeranno secondo gli schemi in uso presso i centri trapianto

I) Follow up e valutazione della risposta

Il follow up sarà quello previsto per ogni paziente trapiantato, completato dalle determinazioni della carica virale e delle sottopopolazioni linfocitarie. Tutte le complicanze infettive, neoplastiche, rigetti, etc. che il paziente presenta nel corso del follow-up andranno registrate.

III. Aspetti organizzativi e di monitoraggio del programma

La non esecuzione o il mancato rispetto delle cadenze previste dal presente protocollo nel pre e post operatorio, possono rappresentare, per il centro trapianti, motivo di sospensione dal programma stesso. Il Board Trapianti in HIV e la Commissione Tecnico Scientifica Trapianti in HIV operanti presso il CNT si fanno carico dell'organizzazione di riunioni periodiche nel corso delle quali si verificherà lo stato di avanzamento del programma e della raccolta dati. Sono previste "audit" a cura del CNT presso i Centri per valutare l'efficacia e la sicurezza della procedura.

IV. Analisi dei dati

Il data base dei pazienti inclusi in lista e di quelli trapiantati sarà centralizzato presso il CNT. Sulla casistica potranno essere condotti studi proposti sia dal CNT che dai centri partecipanti, inclusi i centri di coordinamento (CRT/CIR), previa approvazione da parte del Board Trapianti in HIV.

V. Attivazione locale del Programma

Tutti i centri di trapianto che presentano i requisiti previsti e che desiderano intraprendere tale attività, devono ottenere l'autorizzazione dal proprio assessorato, previo parere dei direttori generali delle aziende coinvolte e del Centro Nazionale Trapianti che svolge funzione di coordinatore del programma e si occupa della sorveglianza, della registrazione e dell'analisi centralizzata delle informazioni generate dal programma nelle sue varie fasi.

ALL. 2

Programma Nazionale

Il trapianto epatico nei soggetti con infezione da HIV

- **Protocollo per la selezione, il trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed il monitoraggio post-trapianto.**
- **Criteri di idoneità dei Centri Trapianti.**

Protocollo definitivo – operativo dal 14 ottobre 2009

I. Caratteristiche del Programma:

Trapianto di fegato in pazienti con infezione da HIV.

A) Criteri di arruolamento in lista d'attesa

L'iscrizione di un paziente sieropositivo per HIV deve essere comunicata al CRT di afferenza e da questi consensualmente al CNT. Ogni paziente può essere iscritto in un solo Centro Trapianto sul territorio nazionale.

B) Unità di monitoraggio

Centro Nazionale Trapianti.

C) Requisiti dei Centri Trapianto autorizzati ad eseguire trapianti di fegato in soggetti con infezione da HIV

Il Centro trapianti, unitamente a quanto previsto dal punto B), comma 2 e dal punto G), comma 1 dell'accordo tra il Ministero della Salute, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sui requisiti delle strutture idonee ad effettuare trapianti di organi e tessuti e sugli standard minimi di cui all'art. 16 della legge 91/99, deve garantire:

1. Esistenza nella stessa unità ospedaliera e/o collaborazione con una Divisione di Malattie Infettive in ambito metropolitano dotata di reparto di degenza ordinaria e di Day Hospital, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti.

2. La Clinica/Divisione di Malattie Infettive dovrà certificare di sottoporre, al momento della rilevazione, a terapia antiretrovirale un numero non inferiore a 400 pazienti/anno in follow-up attivo. Tale requisito garantisce la necessaria esperienza di *management* clinico dei pazienti.

3. Esistenza e/o collaborazione, formalizzata mediante atti dei Legali Rappresentanti, con un servizio di Microbiologia e Virologia che, unitamente alle indagine batteriologiche, virologiche, micologiche e parassitologiche, indispensabili per una corretta gestione dei pazienti immunocompromessi, assicuri l'esecuzione di:
   - Test per la determinazione della Viremia plasmatica di HIV
   - Test genotipico delle mutazioni di resistenza di HIV
   - Viremia quantitativa di HCV e HBV
   - Ricerca di resistenza per i farmaci anti-HBV

4. Il Centro trapianti deve inoltre provvedere all'addestramento del personale sulla scrupolosa adozione delle precauzioni universali, sulla possibilità di introdurre in uso presidi di sicurezza nonché garantire la disponibilità dei farmaci necessari alla corretta applicazione della profilassi post-esposizione (PPE) per gli operatori sanitari secondo i protocolli nazionali attualmente vigenti.

Il paziente trapiantato afferirà al Centro Trapianti per tutte le problematiche cliniche pre-, peri- e post-trapianto. Il reparto di Malattie Infettive presso il Centro Trapianti, si prenderà cura della gestione delle problematiche specifiche nella fase peri-trapianto mentre per quanto riguarda il follow-up il paziente verrà riaffidato al Centro che lo ha segnalato e dal quale verrà seguito, sempre con il coordinamento del Centro Trapianti. Va sottolineato infatti che il trapianto d'organo in soggetti con infezione da HIV presenta una complessità tale che rende indispensabile, al fine di garantire la massima sicurezza sia per i pazienti che per gli operatori sanitari, il mantenimento di una stretta collaborazione tra il Centro Trapianti e le strutture esterne che seguono il paziente nella fase pre- e post-trapianto.

D) Centri trapianto partecipanti

Tutti i Centri Trapianto autorizzati dal CNT, sulla base del possesso degli specifici requisiti previsti dal presente protocollo.

E) Selezione dei pazienti

Tutti i potenziali candidati saranno valutati presso i Centri partecipanti al programma ed i loro dati verranno inscriti in un apposito data-base, indipendentemente dalla valutazione finale. Si raccomanda che i Centri Trapianto procedano in prima istanza alla verifica preliminare della sussistenza dei criteri aggiuntivi previsti dal presente protocollo prima della effettuazione degli accertamenti comunque previsti dal protocollo del Centro Trapianti. I pazienti con caratteristiche rispondenti ai criteri di inclusione proposti verranno inseriti nelle liste d'attesa, secondo le modalità già in essere per i pazienti senza infezione da HIV.

I criteri di inclusione proposti comprendono, oltre a quelli generali per il trapianto vigenti presso i singoli centri, anche alcuni specifici, relativi all'infezione da HIV.

F) Criteri aggiuntivi di inclusione

1. Infezione da HIV documentata

2. Capacità di fornire/acquisire il Consenso informato

3. Pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale con conta di linfociti CD4+ circolanti, stabilmente ≥ 100/mmc.

4. Pazienti in terapia antiretrovirale, senza precedenti infezioni opportunistiche *"AIDS defining"* con conta dei linfociti CD4+ ≥100/mmc, stabile da almeno 6 mesi. HIV-1- RNA *undetectable* al momento dell'inclusione in lista; è ammessa la presenza di attiva replicazione virale di HIV in pazienti con malattia epatica scompensata e, per tale motivo, intolleranti alla terapia antiretrovirale purchè presentino una documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico.

5. Pazienti con storia di una o più patologie opportunistiche *"AIDS defining"* devono avere conta dei linfociti CD4 ≥ 200/mmc, stabile da almeno 6 mesi e HIV-RNA undetectable, se in trattamento, o documentata risposta alla terapia antiretrovirale nell'ultimo ciclo terapeutico

6. *Compliance* al trattamento immunosoppressivo e antiretrovirale ed alla profilassi delle infezioni opportunistiche, se indicata

I pazienti verranno monitorati, a cura del centro che ha in carico il paziente, per CD4 e HIV-RNA con cadenza trimestrale durante la permanenza in lista d'attesa.

La perdita di uno o più criteri di inclusione determina uscita temporanea dalla lista fino al recupero di validità di tutti i criteri di inclusione.

G) Criteri di esclusione

1. Mancanza dei criteri immunologici e virologici di inclusione

2. Storia di patologie opportunistiche per le quali non esistono al momento attuale opzioni terapeutiche efficaci (Criptosporidiosi, Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva, Infezioni da *Mycobacterium abscessus, etc.*)

3. Diagnosi di Sarcoma di Kaposi viscerale

4. Storia di neoplasia (eccezion fatta per carcinoma baso-cellulare ed il carcinoma in situ della cervice con disease-free documentata superiore ai 5 anni; la guarigione dalla patologia neoplastica dovrà essere certificata da uno specialista oncologo)

II. Procedure del programma

A) Valutazione infettivologica pre-trapianto dei candidati

Con riferimento alla situazione immunologica nei confronti dei patogeni di seguito elencati, sarebbe auspicabile disporre di dati, raccolti nelle fasi precoci dell'infezione da HIV.

1. Marker HBV* e HCV* (se HBsAg positivi determinazione HBV-DNA serico, genotipo, ricerca resistenze verso farmaci antivirali anti-HBV, HDV-Ab e HDV-Ag; se anti-HCV positivi determinazione HCV-RNA quantitativo con genotipo

2. Sierologia toxoplasmosi *

3. Sierologia virus erpetici: HCMV*, HSV, VZV, EBV*, HHV-6, HHV-8. Si raccomanda la determinazione della viremia con PCR, nei casi si sieropositività a HHV-6 e HHV-8

4. Intradermoreazione con 5 unità di PPD (da considerarsi positiva se diametro >= 5 mm). In alternativa è possibile effettuare test che misurano la produzione di interferone gamma dopo stimolazione con antigeni specifici di *M. Tubercolosis* (quantiferon-TB Gold Test e T-SPOT TB). Il riscontro di positività all'intradermoreazione tubercolinica o a quantiferon o T-SPOT TB, impone una accurata valutazione del paziente con indagini cliniche, strumentali nonché microbiologiche su escreato, urine, feci e sangue mirate alla ricerca di micobatteri. La tubercolosi attiva controindica il trapianto di qualunque organo. I pazienti per i quali venga esclusa la presenza di malattia tubercolare in atto devono essere trattati con Isoniazide (300 mg/die) in associazione a vitamina B6 per 6 mesi a partire dalla 30° giornata post-trapianto. Ciò appare nella sua reale importanza se si considera la difficoltà che pone la terapia antitubercolare nel post-trapianto a causa delle interferenze farmacologiche tra rifampicina e farmaci immunosoppressori e anti-retrovirali

5. Sierologia per la Lue. Tutti i pazienti che presentano una positività delle indagini sierologiche per la lue devono essere sottoposti a rachicentesi, se compatibile con le condizioni dell'assetto coagulativo, per la determinazione di FTA-ABS sul liquor. Pazienti che non abbiano mai ricevuto trattamento specifico o che presentino positività di FTA-ABS sul liquor devono ricevere adeguato trattamento pre-trapianto (Penicillina G 12 milioni di unità/die e.v. per 10 giorni o Ceftriaxone 1 gr/die per 14 giorni)

6. Tampone nasale e ascellare o inguinale per ricerca *Staphylococcus aureus meticillino-resistente (MRSA)#*. Se colonizzati a livello nasale verranno sottoposti ad un trattamento di "decolonizzazione" con un unguento a base di mupirocina 2% (2 applicazioni al di per 5 giorni); se colonizzati a livello cutaneo verranno sottoposti a bagni quotidiani per 10 giorni con sapone a base di clorexidina; al termine della terapia verranno ripetuti tamponi di controllo

7. Esame coproparassitologico

8. Coprocoltura # + tampone rettale per ricerca enterococchi vancomicino-resistenti

9. Urinocoltura #

10. Ecotomografia addominale

11. Ortopantomografia con bonifica di eventuali foci dentari

12. Altri esami batteriologici solo su indicazione clinica

13. Visite ed esami specialistici preventivi in funzione dei dati anamnestici e della visita clinica (visita oncologica, urologica, ginecologica, etc....)

* tali determinazioni vanno ripetute ogni 2 mesi nei pazienti sieronegativi

da ripetere al momento del trapianto

B) Vaccinazioni

1. Vaccinazione antipneumococcica

2. Vaccinazione antinfluenzale

3. Vaccinazione anti epatite B (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale o vaccinale)

4. Vaccinazione anti epatite A (nei soggetti sprovvisti di immunità naturale o vaccinale)

C) Profilassi antibatterica peri-operatoria

Verranno utilizzati gli schemi di profilassi antibatterica in uso presso ciascun centro.

D) Profilassi anti-infettive o protocolli di sorveglianza da attuarsi nel periodo post-operatorio

L'instaurazione di regimi profilattici anti-infettivi da protrarsi anche per lungo tempo dopo il trapianto, costituisce ormai una consuetudine in numerosi centri soprattutto statunitensi. É infatti dimostrato che la somministrazione di cotrimoxazolo a basso dosaggio é in grado di prevenire la polmonite da *Pneumocystis jiroveci* così come basse dosi di acyclovir cancellano di fatto il problema delle infezioni muco-cutanee da virus dell'herpes simplex. Il crescente problema di contenimento dei costi e la tossicità legata all'assunzione cronica di terapie multifarmacologiche impone peraltro una rivisitazione di tale approccio.

1. *HSV-1, HSV-2*. In presenza di immunità da pregressa infezione nel ricevente, non si ritiene utile la profilassi delle infezioni da HSV alla luce della semplicità di trattamento (Acyclovir 400 mg b.i.d. per 10 giorni) delle manifestazioni cliniche in caso di riattivazione. Qualora il ricevente risultasse anti-HSV-1 o anti-HSV-2 negativo allo screening pre-trapianto e ricevesse un organo da donatore positivo per gli anticorpi anti-HSV 1 o 2 rispettivamente, deve essere intrapresa profilassi con acyclovir 400 mg ogni 12 ore da proseguire almeno per i primi 3 mesi post-trapianto con attento monitoraggio clinico e virologico.

2. *Pneumocystis jiroveci, Toxoplasma gondi*. Nonostante la bassa incidenza dell'infezione da *Pneumocystis jiroveci* nel trapianto di fegato, l'entità dell'immunosoppressione, indotta farmacologicamente nel corso dei primi mesi post-trapianto, suggerisce di adottare una profilassi primaria sistematica in tutti i pazienti mediante l'impiego di cotrimoxazolo (160 mg di TMP) a giorni alterni in associazione ad acido folico nel corso dei primi 6 mesi post-trapianto. In pazienti che presentino al 6° mese livelli di CD4 ≤ 200/mmc la profilassi andrà proseguita come raccomandato dalle linee guida. Tale profilassi risulta inoltre efficace anche nel prevenire la toxoplasmosi.

3. *Infezione da citomegalovirus umano (HCMV)*. Del tutto contrastanti sono i risultati di studi clinici randomizzati tesi a valutare il ruolo della somministrazione profilattica di acyclovir, ganciclovir, foscarnet o di immunoglobuline "iperimmuni" anti-HCMV. Non si ritiene pertanto di raccomandare alcun regime profilattico ma di effettuare una sorveglianza virologica nel corso dei primi 3 mesi post-trapianto sulla base della quale impostare la terapia pre-sintomatica. Va aggiunto che in tal modo é inoltre possibile prevenire l'emergenza di ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir e/o al foscarnet, che classicamente si accompagna a trattamenti antivirali protratti nel tempo. É infatti noto che le attuali strategie profilattiche dell'infezione da HCMV in molti centri di trapianto prevedono la somministrazione di ganciclovir per via venosa o valganciclovir per via orale per tempi che si protraggono per 100-200 giorni dopo il trapianto. Si raccomanda pertanto il controllo settimanale di antigenemia pp65 o preferibilmente di HCMV-DNA nel sangue periferico nel corso delle prime 12 settimane post-trapianto. Successivamente controlli mensili o su indicazione clinica. La terapia pre-sintomatica anti-citomegalovirus andrà effettuata con ganciclovir (5 mg/kg b.i.d. e.v.) o valganciclovir 900 mg per os ogni 12 ore (posologia da correggere in caso di insufficienza renale) per almeno 14 giorni o sino alla

negativizzazione dell'antigenemia o della DNAemia utilizzando valori soglia da concordare in base alla tipologia e performance dei test erogati dai singoli laboratori (il CNT è a disposizione per fornire specifica consulenza per individuare la migliore strategia da seguire nei singoli centri). La terapia con ganciclovir o valganciclovir andrà somministrata alle medesime dosi in presenza di infezione sintomatica. In caso di persistenza di livelli elevati di antigenemia o di DNAemia o di incremento dell'antigenemia in associazione a positività della viremia va fortemente sospettata la presenza di infezione sostenuta da ceppi di HCMV resistenti al ganciclovir ed è quindi opportuno, effettuare le indagini virologiche per l'individuazione di eventuali mutanti resistenti e provvedere all'instaurazione di terapia con foscarnet (90 mg/kg b.i.d.). Per la frequente coesistenza di resistenza sia a ganciclovir che a cidofovir, tale farmaco andrà impiegato solo dopo che ne sia stata documentata la sensibilità. Cidofovir andrà somministrato insieme a probenecid, seguendo lo schema convenzionale di somministrazione (2 somministrazioni da 5 mg/kg a distanza di una settimana, seguite da 5 mg/kg ogni due settimane), sino a negativizzazione del parametro virologico monitorizzato.

4. *EBV*. I pazienti verranno sottoposti, con cadenza trimestrale, a prelievo ematico per la determinazione quantitativa con metodica PCR del DNA di EBV.

5. *HHV-6*. I pazienti verranno sottoposti, con cadenza settimanale per i primi 3 mesi post-trapianto, a prelievo ematico per la determinazione qualitativa con metodica PCR del DNA di HHV-6.

6. *HHV-8*. I pazienti verranno controllati dopo il trapianto con cadenza mensile per la ricerca di lesioni compatibili con sarcoma di Kaposi. In tale occasione a tutti i pazienti verrà effettuato un prelievo ematico per la determinazione con metodica PCR del DNA di HHV-8; ai pazienti che presentino lesioni verrà effettuata inoltre una biopsia cutanea per indagini istopatologiche e per la ricerca di HHV-8 su tessuto.

7. Micosi profonde. Non si consiglia alcun regime profilattico. Si raccomanda il monitoraggio settimanale del galattomannano di Aspergillus e l'individuazione dei pazienti a rischio aumentato di micosi invasiva da trattare con approccio pre-sintomatico. Si raccomanda la sorveglianza delle infezioni da Candida, con particolare riguardo all'esofagite.

E) Trattamento immunosopressivo e del rigetto acuto e cronico

E' noto che la replicazione del virus HIV risulta preferenziale in cellule attivate. Agendo come inibitori dell'attivazione mediata da IL-2, Ciclosporina, Tacrolimus (FK506 o TAC) e Micofenolato Mofetil (MMF) risultano esercitare anche indirettamente una azione anti-HIV.

La terapia immunosoppressiva verterà sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori regolarmente utilizzati nei protocolli terapeutici (ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil, rapamicina, everolimus, steroidi). Si sconsiglia, se possibile, l'impiego protratto di steroidi.

Il dosaggio degli immunosoppressori verrà adeguato sulla base delle interazioni con la terapia antiretrovirale proposta. Va infatti segnalato che esistono interazioni farmacologiche che condizionano livelli subterapeutici degli antiretrovirali o degli immunosoppressori. Anche il paziente HIV+ dovrà quindi sottoporsi a determinazioni plasmatiche di Ciclosporina A, Tacrolimus, Rapamicina, etc. ed ai relativi aggiustamenti posologici. I livelli ematici dei farmaci verranno monitorati quotidianamente dopo l'inizio della HAART. Cambiamenti nella terapia antiretrovirale dovranno comportare una revisione dei dosaggi dei farmaci immunososppressori. Le esperienze preliminari documentano che con l'impiego degli inibitori delle proteasi (PI) si osserva una significativa interferenza con il tacrolimus che è stato somministrato alla dose di 1 mg/settimana. Alla luce della già complessa interazione tra PI e tacrolimus, l'uso di azoli antifungini e di rapamicina viene scoraggiato. Meno pronunciate sono le interferenze tra tacrolimus ed inibitori non nucleosidici della transcriptasi inversa (NNRTI) anche se le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus, vengono negativamente influenzate dalla concomitante somministrazione di efavirenz.

Il trattamento degli episodi di rigetto verrà effettuato secondo gli schemi convenzionali.

F) Trattamento antiretrovirale

I regimi da utilizzare e le indicazioni sul comportamento in caso di tossicità o inefficacia sono quelli consigliati dalle linee guida internazionali.

La terapia antiretrovirale sarà sospesa per il tempo necessario alle procedure chirurgiche, ma deve essere ripresa il più precocemente possibile, se possibile in 7 giornata post-trapianto.

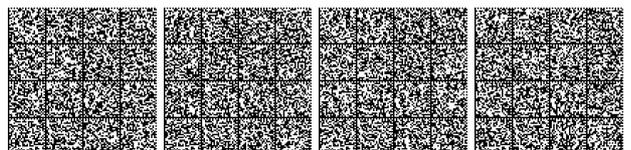
G) Recidiva dell'epatite cronica da HCV

La profilassi della recidiva dell'infezione da HCV verrà effettuata mediante trattamento con interferone pegilato associato a ribavirina. Nei pazienti che assumono ddI quest'ultimo andrà sostituito. In tutti i pazienti verranno controllati mensilmente i livelli di acido lattico venoso, i dati antropometrici e ricercati i possibili danni d'organo associati a danno mitocondriale. Si suggerisce che il paziente in lista d'attesa con infezione attiva da HCV, venga sottoposto a trattamento in modo che possa giungere al trapianto con l'eradicazione dell'infezione da HCV o con la più bassa viremia di HCV possibile. Si raccomanda cautela nel trattamento delle cirrosi Child B e C , per un maggior rischio di mielosoppressione e di infezioni ad essa correlate. Per le specifiche raccomandazioni di trattamento si rimanda al documento recentemente pubblicato sul sito dell'AISF (www.webaisf.org). E' comunque indicato, a prescindere dall'instaurazione o meno del trattamento antivirale, che il monitoraggio della viremia HCV venga effettuato con cadenza mensile.

H) Epatite B : prevenzione e trattamento della recidiva

La profilassi della recidiva dell'infezione da HBV verrà effettata, in accordo alle linee guida internazionali, mediante somministrazione a tempo indefinito di immunoglobuline anti-HBs titolate per mantenere i livelli plasmatici > 100 – 150 UI/ml in combinazione con antivirali. Lamivudina, entecavir e tenofovir hanno attività sia nei confronti di HIV che di HBV ed il loro impiego è controindicato come agenti singoli, al di fuori del trattamento HAART.

I) Controlli post operatori

- Controllo delle sottopopolazioni linfocitarie: determinazioni quindicinali nel primo mese post trapianto, in seguito determinazioni mensili.
- Controllo HIV RNA: determinazioni mensili.
- I restanti controlli, incluse le determinazioni dei livelli ematici dei farmaci immunosoppressori si svolgeranno secondo gli schemi in uso presso i centri trapianto

L) Follow up e valutazione della risposta

Il follow up sarà quello previsto per ogni paziente trapiantato, completato dalle determinazioni della carica virale e delle sottopopolazioni linfocitarie. Tutte le complicanze infettive, neoplastiche, rigetti, etc. che il paziente presenta nel corso del follow-up andranno registrate. A 12, 24, 36 e 60 mesi, qualora non controindicato, viene suggerita l'esecuzione di una biopsia epatica.

III. Aspetti organizzativi e di monitoraggio del programma

La non esecuzione o il mancato rispetto delle cadenze previste dal presente protocollo nel pre e post operatorio, possono rappresentare, per il centro trapianti, motivo di sospensione d programma stesso. Il Board Trapianti in HIV e la Commissione Tecnico Scientifica Trapianti in HIV operanti presso il CNT si fa carico dell'organizzazione di riunioni periodiche nel corso delle quali si verificherà lo stato di avanzamento del programma e della raccolta dati. Sono previste "audit" a cura del CNT presso i Centri per valutare l'efficacia e la sicurezza della procedura.

IV. Analisi dei dati

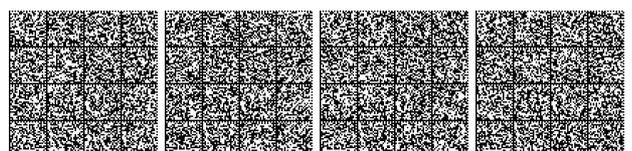
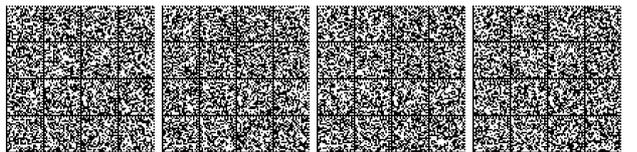
Il data base dei pazienti inclusi in lista e di quelli trapiantati sarà centralizzato presso il CNT. Sulla casistica potranno essere condotti studi proposti sia dal CNT che dai centri partecipanti, inclusi i centri di coordinamento (CRT/CIR), previa approvazione da parte del Board Trapianti in HIV.

V. Attivazione locale del Programma

Tutti i centri di trapianto che presentano i requisiti previsti e che desiderano intraprendere tale attività, devono ottenere l'autorizzazione dal proprio assessorato, previo parere dei direttori generali delle aziende coinvolte e del Centro Nazionale Trapianti che svolge funzione di coordinatore del programma e si occupa della sorveglianza, della registrazione e dell'analisi centralizzata delle informazioni generate dal programma nelle sue varie fasi.

11A06078

Alfonso Andriani, *redattore*
Delia Chiara, *vice redattore*

(WI-GU-2011-SON-109) Roma, 2011 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

- **— presso l'Agenzia dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A. in ROMA, via Principe Umberto 4, 00185 Roma - ☎ 06 85082147;**
- **— presso le librerie concessionarie riportate nell'elenco consultabile sul sito www.ipzs.it, al collegamento rete di vendita (situato sul lato destro della pagina).**

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato
Area Marketing e Vendite
Via Salaria, 1027
00138 Roma
fax: 06-8508-3466
e-mail: gestionegu@ipzs.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando i dati fiscali (codice fiscale e partita IVA, se titolari) obbligatori secondo il DL 223/2007. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

CANONI DI ABBONAMENTO ANNO 2011 (salvo conguaglio)

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE I (legislativa)

			CANONE DI ABBONAMENTO		
Tipo A	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari:				
	*(di cui spese di spedizione € 257,04)**		- annuale	€	**438,00**
	*(di cui spese di spedizione € 128,52)**		- semestrale	€	**239,00**
Tipo A1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i soli supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:				
	*(di cui spese di spedizione € 132,57)**		- annuale	€	**309,00**
	*(di cui spese di spedizione € 66,28)**		- semestrale	€	**167,00**
Tipo B	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte Costituzionale:				
	*(di cui spese di spedizione € 19,29)**		- annuale	€	**68,00**
	*(di cui spese di spedizione € 9,64)**		- semestrale	€	**43,00**
Tipo C	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti della CE:				
	*(di cui spese di spedizione € 41,27)**		- annuale	€	**168,00**
	*(di cui spese di spedizione € 20,63)**		- semestrale	€	**91,00**
Tipo D	Abbonamento ai fascicoli della serie destinata alle leggi e regolamenti regionali:				
	*(di cui spese di spedizione € 15,31)**		- annuale	€	**65,00**
	*(di cui spese di spedizione € 7,65)**		- semestrale	€	**40,00**
Tipo E	Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:				
	*(di cui spese di spedizione € 50,02)**		- annuale	€	**167,00**
	(di cui spese di spedizione € 25,01)		- semestrale	€	**90,00**
Tipo F	Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi tutti i supplementi ordinari, e dai fascicoli delle quattro serie speciali:				
	(di cui spese di spedizione € 383,93)*		- annuale	€	**819,00**
	*(di cui spese di spedizione € 191,46)**		- semestrale	€	**431,00**
Tipo F1	Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari con i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali:				
	*(di cui spese di spedizione € 264,45)**		- annuale	€	**682,00**
	*(di cui spese di spedizione € 132,22)**		- semestrale	€	**357,00**

N.B.: L'abbonamento alla GURI tipo A, A1, F, F1 comprende gli indici mensili
Integrando con la somma di € 80,00 il versamento relativo al tipo di abbonamento alla ***Gazzetta Ufficiale*** - parte prima - prescelto, si riceverà anche l'**Indice Repertorio Annuale Cronologico per materie anno 2011.**

CONTO RIASSUNTIVO DEL TESORO

Abbonamento annuo (incluse spese di spedizione) € **56,00**

PREZZI DI VENDITA A FASCICOLI

(Oltre le spese di spedizione)

Prezzi di vendita:		
serie generale	€	1,00
serie speciali (escluso concorsi), ogni 16 pagine o frazione	€	1,00
fascicolo serie speciale, *concorsi*, prezzo unico	€	1,50
supplementi (ordinari e straordinari), ogni 16 pagine o frazione	€	1,00
fascicolo Conto Riassuntivo del Tesoro, prezzo unico	€	6,00

I.V.A. 4% a carico dell'Editore

PARTE I - 5ª SERIE SPECIALE - CONTRATTI ED APPALTI
*(di cui spese di spedizione € 127,00)** - annuale € **295,00**
*(di cui spese di spedizione € 73,20)** - semestrale € **162,00**

GAZZETTA UFFICIALE - PARTE II
*(di cui spese di spedizione € 39,40)** - annuale € **85,00**
*(di cui spese di spedizione € 20,60)** - semestrale € **53,00**

Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione (oltre le spese di spedizione) € 1,00
I.V.A. 20% inclusa

RACCOLTA UFFICIALE DEGLI ATTI NORMATIVI

Abbonamento annuo € **190,00**
Abbonamento annuo per regioni, province e comuni - SCONTO 5% € **180,50**
Volume separato (oltre le spese di spedizione) € 18,00
I.V.A. 4% a carico dell'Editore

Per l'estero i prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, anche per le annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, devono intendersi raddoppiati. Per il territorio nazionale i prezzi di vendita dei fascicoli separati, compresi i supplementi ordinari e straordinari, relativi ad anni precedenti, devono intendersi raddoppiati. Per intere annate è raddoppiato il prezzo dell'abbonamento in corso. Le spese di spedizione relative alle richieste di invio per corrispondenza di singoli fascicoli, vengono stabilite, di volta in volta, in base alle copie richieste.

N.B. - Gli abbonamenti annui decorrono dal 1° gennaio al 31 dicembre, i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno e dal 1° luglio al 31 dicembre.

RESTANO CONFERMATI GLI SCONTI IN USO APPLICATI AI SOLI COSTI DI ABBONAMENTO

ABBONAMENTI UFFICI STATALI
Resta confermata la riduzione del 52% applicata sul solo costo di abbonamento

* tariffe postali di cui al Decreto 13 novembre 2002 (G.U. n. 289/2002) e D.P.C.M. 27 novembre 2002 n. 294 (G.U. 1/2003) per soggetti iscritti al R.O.C.